



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0029622
(43) 공개일자 2023년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70578 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7043140
(22) 출원일자(국제) 2021년05월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/031430
(87) 국제공개번호 WO 2021/226551
국제공개일자 2021년11월11일
(30) 우선권주장
63/022,373 2020년05월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알파인 이문 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레인 스트리트 188
(72) 발명자
덜런, 스테이시
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레인 스트리트 188
릭슨, 마크
미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레인 스트리트 188
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 119 항

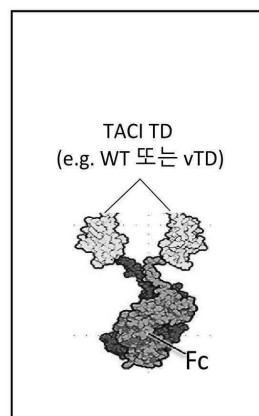
(54) 발명의 명칭 APRIL 및 BAFF 억제 면역조절 단백질 및 사용 방법

(57) 요약

BAFF 및 APRIL(또는 BAFF/APRIL 이중삼량체)의 중화 활성을 나타내는 면역조절 단백질이 본원에서 제공된다. 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 막관통 활성화제 및 CAML 인터랙터(TACI)의 변이체 도메인을 포함한다. 제공된 면역조절 단백질 중에는 TACI-Fc 융합 단백질이 있다. 또한 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자가 제공된다. 면역조절 단백질은 다양한 면역 질환, 장애 또는 병태에 대한 치료적 유용성을 제공한다. 또한 그러한 단백질을 만들고 사용하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

대표도 - 도8b

가용성 TACI-Fc



(52) CPC특허분류

A61P 37/00 (2018.01)
C07K 14/7151 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)

(72) 발명자

에반스, 로렌스

미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레
인 스트리트 188

데몬테, 다니엘 윌리엄

미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레
인 스트리트 188

퀴지퍼, 조셉 엘.

미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레
인 스트리트 188

펑, 스탠포드 엘.

미국 워싱턴 98102 시애틀 스위트 200 이스트 블레
인 스트리트 188

(30) 우선권주장

63/034,361 2020년06월03일 미국(US)

63/080,643 2020년09월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 여기서 적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD)에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는, 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103 중에서 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 2

변이체 TACI-Fc 융합 단백질을 포함하는 면역조절 단백질로서, 상기 변이체 TACI-Fc 융합 단백질은 변이체 TACI 폴리펩타이드, Fc 영역, 및 TACI 폴리펩타이드와 Fc 영역 사이의 링커를 포함하고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD)에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는, 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103 중에서 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 TACI의 세포외 도메인 또는 이의 특이적 결합 부분으로 구성된 절단형 폴리펩타이드인, 면역조절 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 서열, 또는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 그의 일부를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 N-말단 메티오닌을 결여하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열로 구성된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)를 함유하지만 시스테인 풍부 도메인 1(CRD1) 전체가 결여된 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인인이고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 위치를 참조로, 아미노산 잔기 67-118 내에 함유된 아미노산 잔기 71-104를 포함하는 인접 서열로 구성되고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 50 또는 51개의 아미노산 길이인 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인인, 면역조절 단백질.

청구항 12

제1항 내지 제5항 및 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD2 도메인으로 본질적으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 13

제1항 내지 제5항 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 122에 제시된 아미노산 잔기 68-110으로 구성된 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인인, 면역조절 단백질.

청구항 14

제1항 내지 제5항 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제5항 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 W40R, Q59R, R60G, T61P E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E, K77E, F78Y, R84G, R84Q, A101D 및 Y102D, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 19

1항내지 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 Q75E를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 K77E를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제16항 및 제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 F78Y를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제17항 및 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84G를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84Q를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제16항 및 제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 A101D를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q, Q75E/K77E, Q75E/F78Y, Q75E/A101D, Q75E/Y102D, F77E/F78Y, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/Y102D, F78Y/R84Q, F78Y/A101D, F78Y/Y102D, R84Q/A101D, R84Q/Y102D 또는 A101D/Y102D를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T, R60G/Q75E/L82P, R60G/C86Y, W40R/L82P/F103Y, W40R/Q59R/T61P/K98T, L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D 또는 I87M/A101D인 것인, 면역조절 단백질.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84G, A101D, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, K77E/A101D/Y102D, R84Q, K77E, A101D, Q75E, K77E/F78Y/R84Q, F78Y, F78Y/R84Q, F78Y/A101D, F78Y/Y102D, or K77E/Y102D인 것인, 면역조절 단백질.

청구항 28

제1항 내지 제18항, 제20항, 제21항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D인, 면역조절 단백질.

청구항 29

제1항 내지 제19항, 제23항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q인, 면역조절 단백질.

청구항 30

제1항 내지 제18항, 제20항 및 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/A101D/Y102D인, 면역조절 단백질.

청구항 31

1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드에 비해 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 모두에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL 및 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합 친화도는 독립적으로 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 초과로 증가된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 10개 이하의 아미노산 변형을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 37

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 5개 이하의 아미노산 변형을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122 또는 CRD1 도메인 및/또는 CRD2 도메인을 포함하는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122 또는 CRD1 도메인 및/또는 CRD2 도메인을 포함하는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:130 또는 SEQ ID NO:131에 제시된 것인 면역조절 단백질.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 것인 면역조절 단백질.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서:

변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22 및 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하고; 또는

변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 및 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서:

변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22 및 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되며; 또는

변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 및 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 26에 제시된 것인 면역조절 단백질.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 기재된 것인 면역조절 단백질.

청구항 47

절단된 야생형 TACI 세포의 도메인인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 여기서 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)를 함유하지만 전체 시스테인 풍부 도메인 1(CRD1)은 결여되어 있는 것인 면역조절 단백질.

청구항 48

절단된 야생형 TACI 세포의 도메인인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 상기 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO:122에 제시된 위치를 참조로, 아미노산 잔기 67-118 내에 함유된 아미노산 잔기 71-104를 포함하는 인접 서열로 구성되는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 49

TACI-Fc 융합 단백질을 포함하는 면역조절 단백질로서, TACI-Fc 융합 단백질은 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인, Fc 영역, 및 TACI 폴리펩타이드와 Fc 영역 사이의 링커를 포함하고, 여기서 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)를 포함하지만 시스테인 풍부 도메인 1(CRD1) 전체가 결여되어 있는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 50

TACI-Fc 융합 단백질을 포함하는 면역조절 단백질로서, 상기 TACI-Fc 융합 단백질은 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인, Fc 영역, 및 TACI 폴리펩타이드와 Fc 영역 사이의 링커를 포함하고, 상기 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO:122에 제시된 위치를 참조로, 아미노산 잔기 67-118 내에 함유된 아미노산 잔기 71-104를 포함하는 인접 서열로 구성되는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 50 또는 51개의 아미노산 길이인, 면역조절 단백질. .

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO: 122에 제시된 아미노산 잔기 68-110으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 53

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO:13에 제시된 아미노산의 서열로 구성된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 54

SEQ ID NO:13에 제시된 아미노산 서열로 구성된 절단된 TACI 폴리펩타이드인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 절단된 TACI 폴리펩타이드는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중량체에 결합하는 것인 면역조절 단백질.

청구항 56

제1항, 제3항 내지 제48항 및 제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 링커를 통해 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드에 연결된 이중 모이어티를 포함하는 면역조절 단백질.

청구항 57

제56항에 있어서, 이중 모이어티는 반감기 연장 모이어티, 다량체화 도메인, 세포 표면 상의 분자에 결합하는 표적화 모이어티 또는 검출가능한 표지인 면역조절 단백질.

청구항 58

제57항에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 다량체화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser(PAS), 인간 용모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 하이드록시에틸 전분(HES), 알부민 결합 소분자 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 59

제1항, 제3항 내지 제48항 및 제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질이고, 여기서 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드는 선택적으로 링커를 통해 면역글로불린의 Fc 영역에 연결된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 60

제2항, 제49항, 제50항 및 제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 펩타이드 링커를 포함하고 펩타이드 링커는 GSGGS (SEQ ID NO: 76), GGGGS (G4S; SEQ ID NO: 77), GSGGGGS (SEQ ID NO: 74), GGGSGGGGS (2xGGGGS; SEQ ID NO: 78), GGGSGGGSGGGGS (3xGGGGS; SEQ ID NO: 79), GGGSGGGSGGGSGGGGS (4xGGGGS, SEQ ID NO:84), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (5xGGGGS, SEQ ID NO: 91), GGGGSSA (SEQ ID NO: 80), or GSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:194) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 61

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 및 제60 항 중 어느 한 항에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이거나, 선택적으로 야생형 IgG1 Fc 도메인과 비교하여 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 친화도 및/또는 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc인, 면역조절 단백질.

청구항 62

제2항, 제49항, 제50항, 및 제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이고 Fc는 SEQ ID NO:81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 63

제2항, 제49항, 제50항, 및 제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 면역글로불린 Fc는 EU 넘버링에 의한 L234A, L234V, L235A, L235E, G237A, S267K, R292C, N297G 및 V302C로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 IgG1 Fc 도메인인, 면역조절 단백질.

청구항 64

제63항에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235E 및 G237A를 포함하고, 선택적으로 Fc 영역은 SEQ ID NO: 73, 75, 83, 136 또는 221 중 어느 하나에 제시 것인, 면역조절 단백질.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 추가로 포함하고, 선택적으로 Fc 영역은 SEQ ID NO: 175 또는 SEQ ID NO: 176에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 66

제2항, 제49항, 제50항 및 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 TACI 폴리펩타이드(TACI)-링커-Fc 영역 구조를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 67

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제62항 및 제66항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168에 제시된 것인 면역조절 단백질.

청구항 68

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제62항 및 제66항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 170에 제시된 것인 면역조절 단백질.

청구항 69

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제61항 및 제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 Fc인, 면역조절 단백질.

청구항 70

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제61항 및 제63항 내지 제66항 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 167에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 71

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제61항 및 제63항 내지 제66항 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 169에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 72

제2항, 제49항, 제50항, 및 제59항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 73

공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:167에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 74

공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:168에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 75

공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:169에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 76

공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:170에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 77

제2항, 제49항, 제50항, 및 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 (TACI)-링커-Fc 영역-링커-(TACI) 구조를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 78

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제65항 및 제77항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 201에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 79

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제65항 및 제77항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 202에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 80

제2항, 제49항, 제50항, 및 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 (TACI)-링커-(TACI)-링커-Fc 영역 구조를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 81

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제65항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 198에 제시된 것인, 면역조절 단백질.

청구항 82

제2항, 제49항, 제50항, 제59항 내지 제65항 및 제77항 내지 제81 항 중 어느 한 항에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인, 면역조절 단백질.

청구항 83

제2항, 제49항, 제50항 및 제59항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 융합 단백질은 APRIL 및 BAFF를 중화시키는 것인 면역조절 단백질.

청구항 84

제2항, 제49항, 제50항 및 제59항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서:

APRIL을 중화하기 위한 IC50은 100pM 미만, 50pM 미만, 40pM 미만, 30pM 미만, 20pM 미만, 10pM 미만, 5pM 미만 또는 1pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 임의의 값이고; 및/또는

BAFF 중화를 위한 IC50은 400pM 미만, 300pM 미만, 200pM 미만, 100pM 미만, 75pM 미만, 50pM 미만, 25pM 미만 또는 10pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 임의의 값인, 면역조절 단백질.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서:

Fc 융합 단백질은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 BCMA 또는 TACI에 대한 결합을 차단하고; 및/또는

Fc 융합 단백질은 대상체에게 투여한 후 혈액에서 순환하는 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF의 수준을 감소시키는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조절 단백질은 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식을 감소시키거나 억제하는 것인, 면역조절 단백질.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자(들).

청구항 88

제87항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 89

제88항에 있어서, 발현 벡터인 벡터.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터인 벡터.

청구항 91

제87항의 핵산 또는 제88항 내지 제90항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는, 세포.

청구항 92

제91항에 있어서, 포유동물 세포인, 세포.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 인간 세포인, 세포.

청구항 94

제87항의 핵산 분자 또는 제88항 내지 제90항 중 어느 한 항의 벡터를 단백질을 발현시키기 위한 조건 하에 숙주 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 면역조절 단백질을 생산하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 세포로부터 면역조절 단백질을 분리 또는 정제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 96

제94항 또는 제95항의 방법에 의해 생산된 면역조절 단백질.

청구항 97

제1항 내지 제86항 또는 제96항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 99

바이알 또는 용기에 제97항 또는 제98항의 의약 조성물을 포함하는 제조 물품.

청구항 100

제97항 또는 제98항의 의약 조성물 또는 제99항의 제조 물품, 및 사용 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 101

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질 또는 제97항 또는 제98항의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 대상체에서 B 세포 면역 반응이 감소되어 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식이 감소되거나 억제되는, 방법.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준이 대상체에서 감소되는 것인, 방법.

청구항 104

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 반응의 감소가 대상체의 질병, 장애 또는 병태를 치료하는 것인, 방법.

청구항 105

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질 또는 제97항 또는 제98항의 의약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준을 감소시키는 방법.

청구항 106

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질 또는 제97항 또는 제98항의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병, 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 107

제104항 또는 제106항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 자가면역 질환, 및 염증성 병태, B 세포 암, 항체-매개 병리, 신장 질환, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 또는 바이러스 감염인 방법.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 쇼그렌 증후군, 경피증, 다발성 경화증, 당뇨병, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변증, IgA 신병증, IgA 혈관염, 시신경염, 아밀로이드증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 다분비선 증후군 II형(APS II), 자가면역 갑상선 질환(AITD), 그레이브스병, 자가면역 부신염 및 심상성 천포창으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 109

제106항 또는 제107항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 B 세포 암이고 암은 골수종인 방법.

청구항 110

대상체에서 면역 반응을 감소시키는데 사용하기 위한 제97항 또는 제98항의 의약 조성물.

청구항 111

대상체에서 면역 반응을 감소시키기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질 또는 제97항 또는 제98항의 의약 조성물의 용도.

청구항 112

면역 반응은 B 세포 면역 반응이고, 면역 반응의 감소는 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식을 감소시키거나 억제하는 것인, 제110항의 의약 조성물 또는 제111항의 용도.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 반응의 감소는 대상체에서 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준을 감소시키는 것인, 의약 조성물 또는 용도.

청구항 114

제110항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 반응의 감소는 대상체의 질병, 장애 또는 병태를 치료하는 것인, 의약 조성물 또는 용도.

청구항 115

제97항 또는 제98항에 있어서, 대상체에서 질병, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것인, 의약 조성물.

청구항 116

개체의 질병, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약을 제조하는데 있어서의, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 면역조절 단백질 또는 제97항 또는 제98항의 의약 조성물의 용도.

청구항 117

질환, 장애 또는 병태가 자가면역 질환, 염증성 상태, B 세포 암, 항체-매개 병리, 신장 질환, 이식편인 약학 조성물. 거부반응, 이식편대숙주병 또는 바이러스 감염인, 제115항의 의약 조성물 또는 제116항의 용도.

청구항 118

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 쇼그렌 증후군, 경피증, 다발성 경화증, 당뇨병, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변증, IgA 신병증, 시신경염, 아밀로이드증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 다분비선 증후군 II형(APS II), 자가면역 갑상선 질환(AITD), 그레이브스병, 자가면역 부신염 및 심상성 천포창으로 이루어진 군으로부터 선택되는 자가면역 질환인, 의약 조성물 또는 용도.

청구항 119

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 B 세포 암이고 암은 골수종인, 의약 조성물 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

[0001] 본 출원은 2020년 5월 8일에 출원된 "T 세포 억제 단백질을 포함하거나 포함하지 않는 APRIL 및 BAFF 억제 면역조절 단백질 및 그의 용도"라는 제목의 미국 가출원 63/022,373호, 2020년 6월 3일에 출원된 "T 세포 억제 단백질을 포함하거나 포함하지 않는 APRIL 및 BAFF 억제 면역조절 단백질 및 그의 용도"라는 제목의 미국 가출원 63/034,361호, 및 2020년 9월 18일에 출원된 "T 세포 억제 단백질을 포함하거나 포함하지 않는 APRIL 및 BAFF 억제 면역조절 단백질 및 그의 용도"라는 제목의 미국 가출원 63/080,643호에 기초한 우선권을 "APRIL"이라는 제목의 주장 출원으로 상기 출원의 각 내용은 모든 목적을 위해 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록의 참조에 의한 통합

[0004]

[0002] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 2021년 5월 4일에 생성된 761612003840SeqList.TXT라는 제목의 파일로 제공되며, 크기는 278,660바이트이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 그 전체가 참조로 포함된다.

[0005]

기술분야

[0006]

[0003] 본 발명은 BAFF 및 APRIL(또는 BAFF/APRIL 이중삼량체)의 중화 활성을 나타내는 면역조절 단백질을 제공한다. 면역조절 단백질은 막관통 활성화제 및 CAML 인터랙터(Transmembrane Activator and CAML Interactor: TACI)의 변이체 도메인을 포함한다. 제공된 면역조절 단백질 중에는 TACI-Fc 융합 단백질이 있다. 본 개시내용

은 또한 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 면역조절 단백질은 다양한 면역 질환, 장애 또는 병태에 대한 치료적 유용성을 제공한다. 그러한 단백질을 만들고 사용하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

배경 기술

배경

[0004] 가용성 리간드와 그 수용체 사이의 상호작용을 수반하는 과정에 개입함으로써 면역 반응을 조절하는 것이 의학적 관심을 증가시키고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 현재, 면역 반응을 강화하거나 억제하기 위해 사용되는 생물학적 제제는 일반적으로 항체(예컨대 항-PD-1 항체) 또는 단일 세포 표면 분자에 대한 가용성 수용체(예컨대 Fc-CTLA-4)로 제한되었다. 면역 반응, 특히 B 세포 면역 반응을 조절할 수 있는 개선된 치료제가 필요하다. 본원에 따라 그러한 요구를 충족시키는 구체예가 제공된다.

과제의 해결 수단

개요

[0005] 절단된(truncated) 야생형 TACI 세포외 도메인 또는 그의 변이체인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질이 본원에서 제공되며, 여기서 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인은 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)를 함유하지만 시스테인 풍부 도메인 1(CRD1) 전체를 결여하는데, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0006] 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인 또는 그의 변이체인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질이 본원에서 제공되며, 여기서 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인은 SEQ ID NO:122에 제시된 위치를 참조로 아미노산 잔기 67-118 내에 함유된, 아미노산 잔기 71-104로 구성된 인접(contiguous) 서열로 구성되고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인의 길이는 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 51개 아미노산이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인은 SEQ ID NO: 122에 제시된 아미노산 잔기 68-110으로 구성된다. 임의의 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드는 다음에 제시된 아미노산의 서열로 구성된다: SEQ ID NO:13에 제시된 아미노산 서열로 구성되거나 또는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 그의 변이체이다.

[0007] SEQ ID NO: 13에 제시된 아미노산 서열로 구성된 절단된 TACI 폴리펩타이드 또는 SEQ ID NO: 13에 제시된 서열에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 그의 변이체인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 절단된 TACI 폴리펩타이드 또는 그의 변이체는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합한다. 임의의 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 1에 제시된 서열로 구성된 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인이다. 임의의 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시된 서열로 구성된 절단된 야생형 TACI 세포외 도메인이다.

[0008] 본원에서는 SEQ ID NO: 13에 제시된 서열로 구성된 절단형 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질을 제공한다. 임의의 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드는 변이체 TACI 폴리펩타이드이고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 모두에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 122에 제시된 numbering에 해당하는, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103 으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0009] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T,

L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D 또는 I87M/A101D이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q이다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:26에 제시된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 제시된다.

- [0016] [0010] 임의의 구체예 중 일부에서, TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD) 또는 그의 특이적인 결합 단편에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는, 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 TACI 폴리펩타이드이다.
- [0017] [0011] 본원에 따라 적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질이 제공되며, 여기서 상기 적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD) 또는 그의 특이적인 결합 단편에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0018] [0012] 본원에 따라 변이체 TACI 폴리펩타이드, Fc 영역 및 TACI 폴리펩타이드와 Fc 영역 간의 링커를 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합 단백질인 면역조절 단백질이 제공되며, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD) 또는 그의 특이적인 결합 단편에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0019] [0013] 임의의 일부 구체예에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 TACI의 세포외 도메인 또는 그의 특이적 결합 부분으로 구성된 절단형 폴리펩타이드이다.
- [0020] [0014] 임의의 일부 구체예에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:122에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 포함한다.
- [0021] [0015] 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 N-말단 메티오닌이 결여되어 있다.
- [0022] [0016] 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인을 포함한다.
- [0023] [0017] 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열을 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열로 구성된다.
- [0024] [0018] 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 본질적으로 CRD2 도메인으로 구성된다.
- [0025] [0019] 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열을 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된다.
- [0026] [0020] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 W40R, Q59R, R60G, T61P E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된다.
- [0027] [0021] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0028] [0022] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E, K77E, F78Y, R84G, R84Q, A101D 및 Y102D, 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 치환을 포함한다.
- [0029] [0023] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 Q75E를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 K77E를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 F78Y를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84G를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84Q를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의

아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 A101D를 포함한다.

- [0030] [0024] 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/K77E를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/F78Y를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/A101D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/Y102D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F77E/F78Y를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/R84Q를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/A101D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/Y102D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/R84Q를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/A101D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/Y102D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84Q/A101D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84Q/Y102D를 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 A101D/Y102D를 포함한다.
- [0031] [0025] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T, R60G/Q75E/L82P, R60G/C86Y, W40R/L82P/F103Y, W40R/Q59R/T61P/K98T, L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D 또는 I87M/A101D이다.
- [0032] [0026] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84G, A101D, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, K77E/A101D/Y102D, R84Q, K77E, A101D, Q75E, K77E/F78Y/R84Q, F78Y, F78Y/R84Q, F78Y/A101D, F78Y/Y102D, 또는 K77E/Y102D이다.
- [0033] [0027] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D이다.
- [0034] [0028] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q이다.
- [0035] [0029] 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/A101D/Y102D이다.
- [0036] [0030] 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 최대 10개의 아미노산 변형을 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 최대 5개의 아미노산 변형을 갖는다.
- [0037] [0031] 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122 또는 CRD1 도메인 및/또는 CRD2 도메인을 포함하는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122 또는 CRD1 도메인 및/또는 CRD2 도메인을 포함하는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:130 또는 SEQ ID NO:131에 제시된다.
- [0038] [0032] 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는다.
- [0039] [0033] 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 모두에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL 및 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다.
- [0040] [0034] 임의의 구체예 중 일부에서, BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합 친화도는 독립적으로 약 1.2배, 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배, 약 20배, 약 30배, 약 40배, 약 50배 또는 약 60배 이상 증가된다.
- [0041] [0035] 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하거나; 또는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 또는 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함한다.

- [0042] [0036] 임의의 구체에 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고; 또는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 또는 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다.
- [0043] [0037] 임의의 일부 구체에에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 26에 제시된 서열로 구성되거나 필수적으로 구성된다. 임의의 일부 구체에에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 27에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 임의의 구체에 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:107에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 임의의 구체에 중 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:20에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다.
- [0044] [0038] 임의의 구체에 중 일부에서, 링커는 펩타이드 링커를 포함하고 펩타이드 링커는 GSGGS (SEQ ID NO: 76), GGGGS (G4S; SEQ ID NO: 77), GSGGGGS (SEQ ID NO: 74), GGGSGGGGS (2xGGGS; SEQ ID NO: 78), GGGSGGGSGGGGS (3xGGGS; SEQ ID NO: 79), GGGSGGGSGGGSGGGGS (4xGGGS, SEQ ID NO:84), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (5xGGGS, SEQ ID NO: 91), GGGGSSA (SEQ ID NO: 80), 또는 GSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:194) 또는 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0045] [0039] 임의의 구체에 중 일부에서, 면역조절 단백질은 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드에 연결된 이중 (heterologous) 모이어티를 함유한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 이중 모이어티는 반감기 연장 모이어티, 다량체화 도메인, 세포 표면 상의 분자에 결합하는 표적화 모이어티, 또는 검출가능한 표지이다. 임의의 구체에 중 일부에서, 반감기 연장 모이어티는 다량체화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser(PAS), 인간 용모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 하이드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 소분자, 또는 이들의 조합을 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드는 면역글로불린의 Fc 영역에 연결된다. 일부 구체에에서, TACI-Fc 융합 단백질인 본원에 제공된 임의의 구체의 면역조절 단백질은 면역글로불린의 Fc 영역에 연결된 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0046] [0040] 일부 구체에에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 세포 표면 상의 분자에 결합하는 또 다른 표적화 부분에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 구체에에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 T 세포 자극 수용체의 리간드 또는 T 세포 자극 수용체의 결합 파트너인 표적화 부분에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 구체에에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 CD28의 결합 파트너 또는 CD28의 리간드(예컨대 CD80 또는 CD86)인 표적화 부분에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 구체에에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 CTLA-4 폴리펩타이드 또는 CTLA-4의 세포외 도메인 또는 결합 부분, 또는 그의 변이체에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 예를 들어, 제공된 측면에서, 본원에 제공된 면역조절 단백질은 야생형 CTLA-4 폴리펩타이드 또는 그의 세포외 도메인 또는 결합 부분에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 제공된 측면에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 예를 들어 하나 이상의 동족 결합 파트너에 대한 결합 친화도를 증가시키기 위해, 변이체 CTLA-4 폴리펩타이드 또는 그의 세포외 도메인 또는 결합부, 예컨대 CTLA-4의 세포외 도메인에 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환)을 함유하는 변이체 CTLA-4 또는 이의 결합부에 연결된 TACI 폴리펩타이드를 포함하지 않는다.
- [0047] [0041] 임의의 구체에 중 일부에서, 면역글로불린 Fc는 IgG4 Fc 도메인이거나 이의 변이체이다. 일부 구체에에서, IgG4 Fc 도메인은 SEQ ID NO:139에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체에에서, IgG4 Fc 도메인은 돌연변이 S228P를 포함하는 그의 변이체이다. 일부 구체에에서, IgG4 Fc 도메인은 SEQ ID NO:140 또는 SEQ ID NO:220에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0048] [0042] 임의의 구체에 중 일부에서, TACI-Fc의 Fc 융합 단백질은 이량체이다. 임의의 구체에 중 일부에서, 면역글로불린 Fc 영역은 동종이량체 Fc 영역이다.
- [0049] [0043] 임의의 구체에 중 일부에서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이거나, 선택적으로 야생형 IgG1 Fc 도메인과 비교하여 Fc 수용체에 대해 감소된 결합 친화도 및/또는 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc이다. 임의의 구체에 중 일부에서, 면역글로불린 Fc는 SEQ ID NO: 71에 제시된다. 일부 구체에에서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이고, Fc는 SEQ ID NO: 81에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 일부 구체에에서, 면역글로불린 Fc는 EU 넘버링에 의해 L234A, L234V, L235A, L235E, G237A, S267K, R292C, N297G, 및 V302C로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 변이체 IgG1 Fc 도메인이다. 임의의 구체에 중 일부에서, 면역글로불린 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235E 내지 G237A 또는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 R292C, N297G 및 V302C를 함유한다. 일부 구체에에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A,

L235E 및 G237A를 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역 Fc 영역은 SEQ ID NO: 73, 75, 83, 136 또는 221에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, 면역글로불린 Fc 영역은 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 면역글로불린 Fc 영역은 SEQ ID NO:175 또는 SEQ ID NO:176에 제시된다.

- [0050] [0044] 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO:73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 Fc이다.
- [0051] [0045] 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질은 이중이량체이고, 여기서 이량체의 각 폴리펩타이드는 야생형 Fc 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형을 개별적으로 함유하는 면역글로불린 Fc 도메인에 연결되어 폴리펩타이드 사이에 이중이량체 형성을 초래한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 야생형 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 노브-인투-홀(knob-into-hole) 변형 및 전하 반발로 인한 자기-결합을 감소시키거나 방지하기 위한 전하 돌연변이로부터 선택된다.
- [0052] [0046] 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질은 선택적으로 야생형 IgG1 Fc 도메인과 비교하여 Fc 수용체에 대한 감소된 결합 친화도 및/또는 감소된 이펙터 기능에 대한 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링에 의해 L234A, L234V, L235A, L235E, G237A, S267K, R292C, N297G 및 V302C로부터 선택된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 면역글로불린 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235E 내지 G237A 또는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 R292C, N297G 및 V302C를 함유한다.
- [0053] [0047] 임의의 구체예 중 일부에서, TACI-Fc 융합 단백질은 TACI 폴리펩타이드(TACI)-링커-Fc 영역의 구조를 포함한다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168에 제시된다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 170에 제시된다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 167에 제시된다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 169에 제시된다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체이다.
- [0054] [0048] 공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:167에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인 면역조절 TACI-Fc 융합 단백질이 본원에 제공된다.
- [0055] [0049] 공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO: 168에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인 면역조절 TACI-Fc 융합 단백질이 본원에 제공 된다.
- [0056] [0050] 공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:169에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인 면역조절 TACI-Fc 융합 단백질이 본원에 제공 된다.
- [0057] [0051] 공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:170에 제시된 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체인 면역조절 TACI-Fc 융합 단백질이 본원에 제공된다.
- [0058] [0052] 임의의 구체예 중 일부에서, TACI-Fc 융합 단백질은 구조: (TACI)-링커-Fc 영역-링커-(TACI)를 포함한다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 201에 제시된다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 202에 제시된다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체이다.
- [0059] [0053] 임의의 구체예 중 일부에서, TACI-Fc 융합 단백질은 구조: (TACI)-링커-(TACI)-링커-Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 198에 제시된다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피를 포함하는 동종이량체이다.
- [0060] [0054] 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체가 BCMA 또는 TACI에 결합하는 것을 차단하고; 면역조절 단백질은 대상체에게 투여한 후 혈액에서 순환하는 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF의 수준을 감소시킨다. 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 BCMA 또는 TACI에 대한 결합을 차단한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)은 대상체에게 투여된 후 혈액에서 순환하는 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF의 수준을 감소시킨다.
- [0061] [0055] 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)은 B 세포 성숙, 분화 및 증식을 감소시키거나 억제한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 면역조절 단백질은 B 세포 성숙, 분화 또는 증식을 감소시키거나 억제한다.
- [0062] [0056] 일부 구체예에서, Fc 융합 단백질은 APRIL 및 BAFF를 중화시킨다. 일부 구체예에서, APRIL을 중화하기

위한 IC50은 100pM 미만, 50pM 미만, 40pM 미만, 30pM 미만, 20pM 미만, 10pM 미만, 5pM 미만 또는 1pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 값이고; 및/또는 BAFF 중화를 위한 IC50은 400 pM 미만, 300 pM 미만, 200 pM 미만, 100 pM 미만, 75 pM 미만, 50 pM 미만, 25 pM 미만 또는 10 pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 값이다.

- [0063] [0057] 본원에 기재된 임의의 구체예의 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)을 인코딩하는 핵산 분자(들)가 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 핵산 분자는 합성 핵산이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 핵산 분자는 cDNA이다.
- [0064] [0058] 본원에 기재된 임의의 구체예의 핵산 분자를 함유하는 벡터가 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 벡터는 발현 벡터이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터이다.
- [0065] [0059] 본원에 기재된 임의의 구체예의 핵산 또는 본원에 기재된 임의의 구체예의 벡터를 함유하는 세포가 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 세포는 포유동물 세포이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 세포는 인간 세포이다.
- [0066] [0060] 세포에서 단백질을 발현시키기 위한 조건 하에서 본원에 기재된 임의의 구체예의 핵산 분자 또는 본원에 기재된 임의의 구체예의 벡터를 숙주 세포로 도입하는 것을 포함하는, 면역조절 단백질을 생산하는 방법이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 이 방법은 세포로부터 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)을 분리 또는 정제하는 것을 포함한다. 본원에 제공된 임의의 구체예의 핵산 분자 또는 본원에 제공된 임의의 구체예의 벡터를 세포에서 단백질을 발현시키기 위한 조건 하에 숙주 세포에 도입하는 것을 포함하는, Fc 융합 단백질을 생산하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0067] [0061] 본원에 기재된 임의의 구체예의 방법에 의해 생성된 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)이 본원에 제공된다. 본원에 기재된 임의의 구체예의 방법에 의해 생성된 Fc 융합 단백질이 본원에 제공된다.
- [0068] [0062] 본원에 기재된 임의의 구체예의 면역조절 단백질(예를 들어, Fc 융합 단백질)을 함유하는 의약 조성물이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 의약 조성물은 멸균된 것이다.
- [0069] [0063] 바이알 또는 용기에 본원에 기재된 임의의 구체예의 의약 조성물을 포함하는 제조 물품(article of manufacture)이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 바이알 또는 용기는 밀봉된다.
- [0070] [0064] 본원에는 본원에 제공된 임의의 구체예의 의약 조성물 및 사용 지침을 함유하는 키트가 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 구체예의 제조 물품 및 사용 설명서를 포함한다.
- [0071] [0065] 본원에 기재된 임의의 구체예의 면역조절 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0072] [0066] 본원에 기재된 임의의 구체예의 Fc 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0073] [0067] 본원에 기재된 임의의 구체예의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 대상체에서 B 세포 면역 반응이 감소되어 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식이 감소되거나 억제된다. 임의의 구체예 중 일부에서, APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준이 대상체에서 감소된다.
- [0074] [0068] 본원에 기재된 임의의 구체예의 의약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 대상체에서 T 세포 면역 반응이 감소되고, 이로써 T 세포 동시자극이 감소되거나 억제된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 면역 반응을 감소시키는 것은 대상체에서 질병 또는 병태를 치료한다.
- [0075] [0069] 본원에 기재된 임의의 구체예의 면역조절 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0076] [0070] 본원에 기재된 임의의 구체예의 Fc 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0077] [0071] 본원에 기재된 임의의 구체예의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는,

대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 질환, 장애 또는 병태는 자가면역 질환, 염증성 질환, B 세포 암, 항체-매개 병리학, 신장 질환, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환 또는 바이러스 감염이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 질환, 장애 또는 병태는 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 쇼그렌 증후군, 경피증, 다발성 경화증, 당뇨병, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변증, IgA 신병증, IgA 혈관염, 시신경염, 아밀로이드증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 다분비선 증후군 II형(APS II), 자가면역 갑상선 질환(AITD), 그레이브스병, 자가면역 부신염 및 심상성 천포창으로 구성된 군으로부터 선택된다. 임의의 구체예 중 일부에서, 질환, 장애 또는 병태는 B 세포 암이고 암은 골수종이다.

- [0078] [0072] 또한 대상체에서 면역 반응을 감소시키는데 사용하기 위한 의약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0079] [0073] 또한 대상체에서 면역 반응을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서 제공된 임의의 면역조절 단백질(예를 들어 Fc 융합 단백질) 또는 제공된 임의의 의약 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0080] [0074] 사용을 위한 약학 조성물 또는 본원에 제공된 용도의 일부 구체예에서, 면역 반응은 B 세포 면역 반응이고, 여기서 면역 반응의 감소는 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식을 감소시키거나 억제한다. 일부 구체예에서, 면역 반응을 감소시키는 것은 대상체에서 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 면역 반응의 감소는 대상체에서 질병, 장애 또는 병태를 치료한다.
- [0081] [0075] 또한 대상체의 질병, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 의약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0082] [0076] 또한 대상체의 질병, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 제공된 임의의 면역조절 단백질 또는 의약 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0083] [0077] 본원에 제공된 사용을 위한 약학 조성물 또는 용도의 임의의 일부 구체예에서, 질환, 장애 또는 병태는 자가면역 질환, 염증성 질환, B 세포 암, 항체-매개 병리학, 신장 질환, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환 또는 바이러스 감염이다. 임의의 구체예에서, 질환, 장애 또는 병태는 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 쇼그렌 증후군, 경피증, 다발성 경화증, 당뇨병, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변증, IgA 신병증, IgA 혈관염, 시신경염, 아밀로이드증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 다분비선 증후군 II형(APS II), 자가면역 갑상선 질환(AITD), 그레이브스병, 자가면역 부신염 및 심상성 천포창으로 구성된 군으로부터 선택된다. 임의의 구체예에서, 질환, 장애 또는 병태는 B 세포 암이고 암은 골수종이다. 임의의 구체예 중 일부에서, 골수종의 유형은 다발성 골수종, 형질세포종, 다발성 고립성 형질세포종 및/또는 골수의 골수종을 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 골수종의 유형은 경쇄 골수종, 비분비성 골수종 및/또는 IgD 또는 IgE 골수종을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0084] 도면에 대한 간략한 설명

[0078] 도 1은 TACI에 의한 재조합 APRIL 및 BAFF를 포함하는 기능 억제 분석을 도식적으로 나타낸 것이다. 이 분석에서 Jurkat 세포는 루시퍼라제 기반 NF- κ B 리포터로 형질도입되어 마우스 또는 인간 TACI를 세포 표면 발현에서 안정적으로 발현한다. 재조합 APRIL 또는 BAFF에 의한 활성화 후, 내인성 NF- κ B 전사 인자는 반딧불이 루시퍼라제 유전자의 전사를 제어하는 DNA 반응 요소에 결합한다. 루시퍼라제 발현은 Bio-Glo™ 시약으로 검출하고 Cytation 3 판독기를 사용하여 측정하는 것과 같이 모니터링할 수 있다.

[0079] 도 2는 인간 APRIL(상부 패널) 및 BAFF(하부 패널) 매개 신호전달의 차단을 위한 예시적인 인간 TACI TD Fc 융합 분자를 나타낸다. TACI TD Fc 융합체를 APRIL 또는 BAFF와 함께 20분 동안 인큐베이션(진탕하면서 실온)한 후 5시간 동안 150,000개의 Jurkat/TACI/NF κ B-루시퍼라제 세포를 함유하는 웰에 첨가하였다.

[0080] 도 3은 APRIL(도면의 상부 패널) 또는 BAFF(도면의 하부 패널)의 차단을 위한 예시적인 TACI TD Fc 융합 분자의 기능을 보여준다.

[0081] 도 4는 마우스 APRIL(왼쪽 패널) 및 BAFF(오른쪽 패널) 매개 신호전달의 차단을 위한 인간 TACI TD Fc 융합 분자를 나타낸다.

[0082] 도 5는 TACI 13-118-Fc, TACI 30-110-Fc 및 벨리무맙과 비교한 인간 APRIL(상부 패널) 및 BAFF(하부 패널) 매개 신호전달의 차단을 위한 인간 TACI TD Fc 융합 분자를 나타낸다.

[0083] 도 6A-6I는 인간 SLE의 NZB/NZW 무린 모델에서 평가된 파라미터의 분석을 보여준다. 단백질 점수(도 6A), 평균 체중 변화율(도 6B) 및 생존율(도 6C)을 20주령부터 평가하였다. 항-이중 가닥 DNA IgG 역가(도 6D)

및 혈액 요소 질소(BUN)(도 6E)에 대해 혈청을 분석하였다(**** 대 스튜던트 t-테스트에 의한 Fc, 항-dsDNA IgG에 대해 $p < 0.0001$; *** 대 스튜던트 t-테스트에 의한 Fc, BUN-4에 대해 $p = 0.0008$). 신장을 반복 PAS(Periodic acid-Schiff) 염색 섹션에서 조직학에 의해 처리하고 분석했으며, 개별 구성요소 및 전체 조직학 점수는 도 6F에 나타내었다. 동결된 신장을 도 6G 및 도 6H에 각각 나타낸 바와 같이 마우스 IgG 및 보체 C3 사구체 침착의 면역조직화학적 분석을 위해 또한 절편화하고 염색하였다. 도 6I는 조직학적 점수 $\pm$ SEM을 나타낸다.

[0084] 도 7은 TACI 돌연변이(K77E/F78Y/Y102D)가 APRIL(좌측 패널) 및 BAFF(우측 패널) 매개 신호전달을 억제하는 능력을 나타내며, 이는 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 루시페라제 생산에 의해 정량화된다.

[0085] 도 8A 및 도 8B는 예시적인 TACI-Fc 융합 단백질의 개략도를 도시한다. 도 8A는 시스테인-풍부 슈도-반복부(CRD)를 2개 함유하는 예시적인 TACI-Fc 융합 단백질을 도시한다. 도 8B는 시스테인이 풍부한 슈도-반복부(CRD, 예를 들어 CRD2)를 1개 함유하는 예시적인 TACI-Fc 융합 단백질을 도시한다.

[0086] 도 9는 참조 서열과 비교하여 서열에서 상응하는 잔기를 확인하기 위한 예시적인 서열 정렬을 도시한다. 정렬된 두 아미노산 사이의 기호 "*"는 정렬된 아미노산이 동일함을 나타낸다. "-" 기호는 정렬 내 갭을 나타낸다. 본원에 제시된 아미노산 치환에 대한 예시적이고 비제한적인 위치가 굵은 글씨로 표시되어 있다. 공통으로 동일한 잔기를 갖는 2개의 유사한 서열의 정렬에 기초하여, 당업자는 가이드로서 보존되고 동일한 아미노산 잔기를 사용하여 참조 서열과 비교함으로써 서열에서 "상응하는" 위치를 확인할 수 있다. 도 9는 SEQ ID NO:122(CRD1 및 CRD2 및 개시 메티오닌 잔기를 갖는 완전한 세포외 도메인 함유)에 제시된 참조 TACI 세포외 도메인 서열과 SEQ ID NO: 13(단일 CRD, CRD2만 포함)에 제시된 TACI 세포외 도메인 서열의 예시적인 정렬을 제공한다; 동일한 잔기의 정렬은 예를 들어 SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 E7이 SEQ ID NO:122의 잔기 E74에 해당하고, SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 K10이 SEQ ID NO:122의 잔기 K77에 해당하며, SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 Y12는 SEQ ID NO:122의 Y79에 해당하고, SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 L15는 SEQ ID NO:122의 L82에 해당하며, SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 R17은 SEQ ID NO:122의 R84에 해당하고; SEQ ID NO:13의 아미노산 잔기 D16은 SEQ ID NO:122의 D85에 해당한다. 본원의 예시 및 설명에 기초하는 것을 포함하여 상응하는 잔기를 확인하기 위해 2개의 유사한 단백질 서열 사이에 유사한 정렬을 수행하는 것은 숙련된 기술자의 수준 내에 있다.

[0087] 도 10A-10D는 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 모델을 평가한 파라미터의 분석을 보여준다. 혈청-KLH IgM OD 수준을 1차 반응(도 10A) 및 2차 반응(도 10B)으로 평가하였다. 유사하게, 혈청 항-KLH IgG1 OD 수준은 1차 반응(도 10C) 및 2차 반응(도 10D) 모두로서 평가되었다.

[0088] 도 11A-11B는 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 면역화 모델로부터 평가된 수확된 비장의 분석을 나타낸다. 비장을 처리하고 무게(도 11A) 및 총 세포수(도 11B)로 분석하였다.

[0089] 도 12는 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 모델로부터 세포 서브타입 집단 구성에 대해 평가된 비장의 분석을 도시하고 그룹 평균에 대한 B 세포 서브세트 수의 결과를 보여준다.

[0090] 도 13은 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 모델로부터 세포 서브타입 표현형 구성에 대해 평가된 비장의 분석을 도시하고 배 중심 B 세포 및 형질 세포의 수에 대한 결과를 보여준다(도 13).

[0091] 도 14A-D는 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 모델의 T 세포 수를 도시한다. 비장 CD3+, CD8+, CD4+ 및 여포 보조 T 세포를 각각 도 14A, 도 14B, 도 14C, 및 도 14D에 나타내었다.

[0092] 도 15는 무린 킷 림프 헤모시아닌(KLH) 모델에서 Tcm 및 Tem 세포 집단을 도시한다.

[0093] 도 16A-16B 및 도 17A-17B는 테스트 분자로 치료한 후 당뇨병에 걸리기 쉬운 마우스에서 침샘염(도 16A-16B) 및 췌도염(도 17A-17B)의 전체 발생률 및 정도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

[0094] B 세포 반응 또는 활성을 억제하거나 감소시키기 위해, 예를 들어 가용성 인자로서 생성된 하나 이상의 리간드와 결합하는 면역조절 단백질이 본원에서 제공된다. 제공된 면역조절 단백질 중에는 BAFF 또는 APRIL 리간드에 결합하여 이들의 활성을 중화하고 TACI 또는 BCMA와 같은 B 세포 자극 수용체의 활성을 차단하거나 길항하는 단백질이 있다. 제공된 면역조절 단백질은 TACI 세포외 도메인 또는 그의 결합 부분(이하 TACI ECD)과 면역글로불린 Fc와 같은 다량체화 도메인의 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어, 본원에서는 TACI-Fc 융합 단백질을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질은 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 포함

하는 염증 또는 자가면역 증상과 관련된 것과 같은 조절곤란형 면역 반응과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0087] [0095] 면역계는 자가면역(즉, 자기내성)을 방지하고 예를 들어 병원성 감염에 대한 공격 동안 면역 반응 동안 과도한 손상으로부터 조직을 보호하기 위해 면역 체크포인트에 의존한다. 그러나 어떤 경우에는 면역 체계가 조절되지 않고 정상적인 신체 부위나 조직에 비정상적인 면역 반응이 일어나 자가 면역 질환이나 상태 또는 자가 면역 증상을 유발할 수 있다. 또 다른 경우, 원치 않는 면역 반응이 이식편과 같은 외부 조직에 탑재되어 이식 거부를 유발할 수 있다.

[0088] [0096] 일부 측면에서 B 세포 활성화와 같은 면역 세포 활성을 변경하는 면역요법이 면역 반응이 조절되지 않는 특정 질병, 장애 및 상태를 치료할 수 있다. 특히, B 세포 반응과 같은 면역 반응의 억제 또는 감쇠는 원하지 않는 염증, 자가면역 증상 및/또는 이식 거부를 감소시키거나 예방하는 데 바람직할 수 있다. 그러나 면역 반응을 매개하는 리간드와 그 수용체 사이의 상호 작용을 조절하려는 치료적 접근법이 전적으로 만족스러운 것은 아니다. 일부 경우에, 면역 세포, 예를 들어 B 세포 활성화의 면역조절 효과를 개입하고 변경하는 요법은 면역 시냅스의 경계에 의해 부과된 크기 제한뿐만 아니라 공간 방향 요구 사항에 의해 제약을 받는다. 일부 측면에서 항체 약물을 포함한 기존 치료 약물은 이러한 상호 작용을 조절하는 데 관여하는 여러 표적 단백질과 동시에 상호 작용할 수 없다. 예를 들어, 가용성 수용체 및 항체는 일반적으로 경쟁적으로(예를 들어, 한 번에 하나 이하의 표적 중에) 결합하므로 여러 표적에 동시에 결합하는 능력이 부족하다. 또한, 이러한 수용체 중 하나를 독립적으로 표적으로 하는 약물 간의 약동학적 차이는 치료 과정 전반에 걸쳐 두 가지 다른 표적을 표적으로 하는 약물 조합의 원하는 혈중 농도를 적절하게 유지하는 데 어려움을 초래할 수 있다.

[0089] [0097] BAFF 및 APRIL은 B 세포에서 TACI 및 BCMA 모두에 결합하는 TNF 슈퍼패밀리 구성원이다; BAFF는 또한 3 번째 수용체인 BAFF-R에 결합한다. BAFF와 APRIL은 함께 B 세포 발달, 분화 및 생존, 특히 형질모세포 및 형질 세포를 지원하고 B 세포 관련 자가면역 질환의 병인에서 어떤 역할을 한다. 이들의 동시 중화는 항체 생산을 포함한 B 세포 기능을 극적으로 감소시키는 반면, BAFF 또는 APRIL 단독의 억제는 비교적 온건한 효과를 중재한다. 야생형(WT) TACI(예컨대 아타시셉트 및 텔리타시셉트)의 Fc 융합체는 BAFF 및 APRIL 모두를 표적으로 하고 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 및 IgA 신병증에서 유망한 임상적 잠재력을 입증했지만 아직 장기적인 및/또는 또는 완전한 질병 완화를 명확히 나타내지는 않았다. B 세포 표적 요법은 유망한 치료 잠재력을 입증했지만 완전히 만족스럽지는 않는다. 예를 들어, 가용성 재조합 TACI는 치료제로서 상당히 유망하지만 APRIL에 대한 친화도가 낮거나 중간 정기 때문에 그 유용성이 저해되는 것으로 보인다.

[0090] [0098] 제공된 구체에 중에는 개선된 중화 활성 및 B 세포 반응의 억제 또는 감소를 제공하는 것들이 있다. 일부 구체에서, 개선된 활성은 BAFF 및/또는 APRIL과 제공된 면역조절 단백질(예를 들어 TACI-Fc 융합 단백질)의 증가된 또는 개선된 결합 또는 상호작용에 의해 매개된다. 제공된 면역조절 단백질은 BAFF 또는 APRIL의 동종삼량체, BAFF/APRIL 또는 BAFF 60mers의 이종삼량체와 같은 BAFF 또는 APRIL과 동종 B 세포 자극 수용체와의 상호작용을 차단하거나 길항함으로써 BAFF 및/또는 APRIL 리간드의 활성을 중화시킨다. 일부 구체에서, 제공된 면역조절 단백질은 B 세포가 면역글로불린을 생산하는 능력을 포함하여 하나 이상의 B 세포 반응 또는 활성을 감소시킨다. 일부 구체에서, 제공된 면역조절 단백질(예를 들어 TACI-Fc 융합 단백질)은 대상체에 투여시, 순환하는 혈청 면역글로불린을 감소시킨다. 일부 구체에서, 제공된 면역조절 단백질은 B 세포 성숙, 분화 및 증식 중 하나 이상을 감소시킨다. 제공된 측면에서, 그러한 활성은 WT TACI-Fc 융합 단백질(예를 들어, 텔리타시셉트 또는 아타시셉트)에 의해 달성되는 것보다 개선되거나 우수하다. 일부 구체에서, 제공된 면역조절 단백질(TACI-Fc 융합 단백질)은 다중 자가면역 및 염증성 질환, 특히 SLE, SjS 및 기타 결합 조직 질환과 같은 B 세포 관련 질환의 치료를 위한 후보 치료제이다.

[0091] [0099] 제공된 구체에는 잔기 68-110에 걸쳐 있는 TACI의 제2 시스테인 풍부 도메인(CRD2)의 무작위 돌연변이 유발 및 유도 진화 후 APRIL 및/또는 BAFF에 대해 개선된 친화도를 갖도록 조작된 변이체 TACI 폴리펩타이드의 확인에 관한 것이다. 본원에 나타난 바와 같이, 친화도 성숙은 APRIL과 BAFF 사이에서 교대로 선택 시약 농도를 동시에 감소시켜 선택 압력을 유지하는 5개의 선택을 포함하였다. 그 결과 야생형 TACI에 비해 변이체 TACI 폴리펩타이드는 BAFF 및 APRIL에 대해 실질적으로 향상된 친화도를 나타내는 것으로 입증되었다. 예를 들어, BAFF 및/또는 APRIL에 대한 단백질의 개선된 결합 친화도를 부여하는 하나 이상의 아미노산 치환(대체 또는 돌연변이)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드가 본원에서 제공된다. 특히, 제공되는 구체 중에는 BAFF 및 APRIL 억제가 결합된 개선된 것을 제공하는 것들이 있다. 따라서, 제공된 면역조절 단백질은 SLE와 같은 중증 B 세포 관련 자가면역 질환을 포함하는 자가면역 또는 염증성 질환의 치료시, 효과적이고 지속적인 질병 억제를

제공한다.

[0092] [0100] 예를 들어, 제공된 구체예는 TACI의 엑토도메인의 TNFR 도메인(TD)의 친화도 변형에 의해 지시된 친화가 APRIL 및/또는 BAFF에 대해 개선된 친화도를 갖는 분자의 발달을 촉진했다는 발견에 기초한다. 따라서 친화도 변형은 변이체 TNFR 도메인(vTD)을 포함하는 변이체 TACI를 생성한다. 이러한 분자와 면역글로불린 Fc의 융합은 B 세포 활동 및 반응을 억제하는 면역조절 단백질을 생성한다. 예를 들어, 가용성 Fc 융합 단백질로 재포맷된, 친화도-성숙 TACI 변이체 산출물은 본원에서 TACI-의존성 리포터 검정에서 나타낸 바와 같이 APRIL 및 BAFF의 억제를 나타내었고, 야생형 TACI-Fc 및 벨리무맙 경쟁자에 비해 IC₅₀ 값이 더 낮았다. 또한, 평가된 동물 모델의 결과는 형질 세포, 배중심 B 세포 및 여포 T 헬퍼 세포를 포함하는 주요 림프구 하위 집합이 신속하고 유의하게 감소되었음을 보여준다. 또한, 시험된 변이체 분자는 마우스 모델에서 개선된 활성을 나타냈는데, 여기에는, 자발적 SjS 모델에서 상당히 감소된 자가항체 및 침샘염, bm12-유도된 루푸스 모델에서 사구체 IgG 침착 억제, 및 강력하게 억제된 항-dsDNA autoAbs, 혈액 요소 질소 수준, 단백뇨, 침샘염, NZB/W 루푸스 모델에서 단백뇨, 침샘염, 신장 병변 및 신장 면역 복합체 침착이 포함된다. 또한, 야생형 TACI-Fc와 비교할 때, 시험된 TACI-Fc 융합체는 마우스에서 혈청 IgM, IgG 및 IgA 항체의 역가가 상당히 지속적으로 감소한 것으로 나타났다. 본원에서의 발견은 이들 면역조절 단백질이 벨리무맙, 아바타셉트, 아타시셉트 또는 텔리타시셉트와 같은 기존의 및/또는 승인된 면역조절제보다도 우수한 것으로 보이는 강력한 면역억제 활성 및 효능을 시험관내 및 생체내에서 일관되게 나타낸다는 것을 입증한다. 따라서 이러한 생물학적 제제는 SLE, 쇼그렌 증후군 및 기타 결합 조직 질환과 같은 B 세포 관련 질환을 포함하여 심각한 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료를 위한 매력적인 개발 후보가 될 수 있다.

[0093] [0101] 본 출원에서 언급된 특허 문서, 과학 기사 및 데이터베이스를 포함한 모든 간행물은 각 개별 간행물이 개별적으로 참조로 포함된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 전체가 참조로 포함된다. 본 명세서에 제시된 정의가 본 명세서에 참고로 포함된 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물에 기재된 정의와 상반되거나 달리 일치하지 않는 경우, 본 명세서에 기재된 정의가 본 명세서에 참고로 포함된 정의보다 우선한다..

[0094] [0102] 여기에 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0095] I.정의

[0096] [0103] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 기술 및 과학 용어는 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖도록 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명료성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에 정의되며, 본원에 이러한 정의를 포함하는 것이 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적 차이를 나타내는 것으로 반드시 해석되어서는 안 된다.

[0097] [0104] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0098] [0105] 본원에서 사용되는 "약"이라는 용어는 이 기술 분야의 숙련자에게 쉽게 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 의미한다. 본 명세서에서 값 또는 매개변수 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 구체예를 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"라 함은 "X"에 대한 설명을 포함한다.

[0099] [0106] 단백질의 도메인과 관련하여 사용되는 용어 "친화도-변형"은 부모의 야생형 또는 비변형(즉, 비친화도 변형 도메인) 단백질에 비해, 적어도 하나의 그의 결합 파트너(또는 "대향 구조")에 대해 결합 친화도와 같은 결합 활성이 증가 또는 감소되도록, 세포의 도메인 또는 그의 특이적 결합 부분에서 변경된 아미노산 서열을 갖는 포유동물 단백질을 의미한다(상응하는 야생형 모 도메인 또는 비변형 도메인에 비해). 일부 구체예에서, 친화도-변형 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 이상의 아미노산 차이, 예를 들어 야생형 또는 변형되지 않은 도메인에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 결합 활성, 예를 들어 결합 친화도의 증가 또는 감소는 유세포 측정법을 비롯한 잘 알려진 결합 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 결합 활성, 예컨대 결합 친화도의 증가 또는 감소는 유동 세포측정법을 포함하는 잘 알려진 결합 검정을 사용하여 결정될 수 있다. Larsen et al., American Journal of Transplantation, Vol 5: 443-453 (2005). See also, Linsley et al., Immunity, 1: 7930801 (1994). 결합 파트너(들)에 대한 단백질의 결합 활성, 예를 들어 친화도의 증가는 야생형 대조군의 값보다 적어도 10% 더 큰 값이며 일부 구체예에서는 야생형 대조군 값보다 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 100%, 200%, 300%, 500%, 1000%,

5000% 또는 10000% 더 크다. 단백질의 결합 활성, 예를 들어 그의 결합 파트너 중 적어도 하나에 대한 친화도의 감소는 대조군의 90% 이하이나, 야생형 대조군 값의 10% 이상의 값이며, 일부 구체예에서는 야생형 대조군 값의 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% 또는 20% 이하, 그러나 10% 이상이다. 친화도-변형 단백질은 아미노산 잔기의 치환, 부가 또는 결실에 의해 세포의 도메인 또는 그의 특이적 결합 부분의 1차 아미노산 서열이 변경된다. 용어 "친화도-변형"은 친화도-변형 단백질이 생성되는 임의의 특정 출발 조성물 또는 방법에 대한 임의의 조건을 부여하는 것으로 해석되지 않는다. 따라서, 친화도-변형 단백질은 임의의 특정한 친화도 변형 과정에 의해 친화도-변형 도메인으로 형질전환되는 야생형 단백질 도메인으로 국한되지 않는다. 친화도-변형 도메인 폴리펩타이드는 예를 들어 야생형 포유동물 도메인 서열 정보에서 시작하여 생성될 수 있으며, 결합 파트너에 대한 결합을 위해 인실리코(in silico)에서 모델링되고 최종적으로 재조합 또는 화학적으로 합성되어 물질의 친화력이 변형된 도메인 구성을 산출할 수 있다. 하나의 대안적인 예에서, 친화도-변형 도메인은 야생형 도메인의 부위 지정 돌연변이유발에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 친화도 변형된 TD 도메인은 생성물을 나타내지만 반드시 주어진 공정에 의해 생산된 생성물은 아니다. 재조합 방법, 화학적 합성 또는 이들의 조합을 포함하는 다양한 기술이 사용될 수 있다.

[0100] [0107] 용어 "친화도-변형 TD 도메인"은 TNFR 도메인 또는 TNF 도메인의 변경된 아미노산 서열을 각각 갖는 중양 피사 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 단백질 또는 그의 TNF 리간드 구성원의 친화도-변형 도메인을 의미한다. 예를 들어, TNFRSF 단백질의 친화도-변형 TD 도메인은 TNFRSF 단백질의 세포의 도메인 또는 그의 특이적 결합 부분에 적어도 하나의 시스테인 풍부 도메인(CRD)로 구성된 TNFR 도메인의 변경된 아미노산 서열을 가짐으로 해서 (대응하는 야생형의 부모 도메인 또는 비변형 도메인에 상대적으로), 비-친화도 변형된 또는 비변형 TD 도메인을 함유하는 야생형 부모 또는 비변형 단백질에 비해, 증가 또는 감소된 결합 활성, 예컨대 그의 하나 이상의 결합 파트너(또는 "대응 구조")에 대한 결합 친화도를 갖는다.

[0101] [0108] "친화도-변형 TACI(변이체 TACI라고도 함)"는 B 세포 자극 수용체의 활성을 길항하거나 차단하는 TACI 단백질 분자를 의미한다. 예를 들어, TACI는 APRIL 및/또는 BAFF에 결합하는데, 이는 B 세포 자극 수용체 B 세포 성숙 항원(BCMA), B 세포 활성화 인자 수용체(BAFF-R) 및 막관통 활성화인자 및 칼슘 조절인자 및 시클로필린 리간드 인터랙터(TACI)의 리간드인이다. 특정 구체예에서, BIM은 TACI의 세포의 도메인, 또는 동족 리간드 APRIL 및/또는 BAFF, 및 APRIL과 BAFF의 이중삼량체에 결합하는 TNF 수용체 패밀리를 의미한다(예를 들어 TD, 예를 들어 CRD)을 함유하는 TACI의 세포의 도메인의 일부를 포함한다. TACI의 세포의 도메인 또는 그의 일부의 친화도-변형 변이체는 TD에서 동족 리간드(예컨대 APRIL 및/또는 BAFF, 및 APRIL과 BAFF의 이중삼량체)에 대한 결합 친화도를 증가시키는 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 아미노산 치환)을 포함할 수 있다.

[0102] [0109] 본원에 사용된 바와 같이, "B 세포 자극 수용체"는 B 세포 성숙 항원(BCMA), B 세포 활성화 인자 수용체(BAFF-R) 및 막관통 활성화제 및 칼슘 조절 및 시클로필린 리간드 인터랙터(TACI) 중 하나 이상을 의미하며 이는 B 세포에서 발현되는 관련 종양 피사 인자(TNFR) 슈퍼패밀리 수용체이다. 이들의 동족 리간드, BAFF 및/또는 APRIL, 또는 APRIL 및 BAFF의 이중삼량체에 의한 이들 관련 수용체의 결합 또는 결합은 B 세포 생존, B 세포 성숙 및 분화 및 면역글로불린 클래스 전환을 포함하는 B 세포 항상성을 조절한다. AB 세포 자극 수용체는 일반적으로 세포의 부분, 막관통 도메인 및 세포질 영역을 포함하며, 여기서 세포질 영역은 하나 이상의 TNF 수용체 관련 인자(TRAF) 결합 부위를 포함한다. 다양한 TRAF 분자를 세포질 도메인으로 모집하면 B 세포 항상성을 조절하는 B 세포 신호전달 경로를 매개하기 위해 NF- κ B(예컨대 NF- κ B1 또는 NF- κ B2)와 같은 다양한 전사 인자를 활성화할 수 있다.

[0103] [0110] 본원에서 "결합하다", "결합된" 또는 그의 문법적 변형은 어떤 분자가 또 다른 분자와의 임의의 매력적인 상호작용에 참여하여 두 분자가 서로 매우 근접한 안정한 회합을 초래함을 의미한다. 결합에는 비공유 결합, 공유 결합(예컨대 가역적 및 비가역적 공유 결합)이 포함되나 이에 국한되지 않으며, 비제한적인 예로서 단백질, 핵산, 탄수화물, 지질 및 작은 약물을 포함한 화합물과 같은 분자들 간의 상호작용이 포함된다.

[0104] [0111] 본원에서 사용되는 바와 같이, 결합 활성은 예를 들어 폴리펩타이드와 같은 분자가, 하나 이상의 결합 파트너에 결합하는지 여부 및 그 방식에 관한 특징을 가리킨다. 결합 활성은 결합 파트너(들)에 대한 한 분자의 결합 측정을 포함할 수 있다. 결합 활성에는 결합 파트너를 결합하는 능력, 결합 파트너에 결합하는 친화도(예컨대 높은 친화도), 결합 파트너에 결합하는 결합력, 결합 파트너와의 결합 강도 및/또는 결합 파트너와의 결합에 대한 특이성 또는 선택성이 포함된다.

[0105] [0112] 본원에서 사용되는 용어 "결합 친화도"는 특이적 결합 조건 하에서 단백질의 결합 파트너(즉, 반대 구조)에 대한 단백질의 특이적 결합 친화도를 의미한다. 결합 친화도는 결합 파트너와 같은 2개 이상의 분자 사

이의 상호작용의 강도, 전형적으로 2개의 결합 파트너 사이의 비공유 상호작용의 강도를 의미한다. 결합 파트너에 대한 친화도-변형 도메인 또는 친화도-변형 도메인을 함유하는 면역조절 단백질의 결합 친화도의 증가 또는 감소는, 비변형 도메인(예를 들어, 천연형 또는 야생형 TD 도메인)의 결합 친화도에 대해 상대적으로 구한다. 결합 친화도 또는 상대적 결합 친화도를 결정하는 방법으로는 고체상 ELISA 면역분석법, ForteBio Octet, Biacore 측정 또는 유세포 분석법에 알려져 있다. 예를 들어, Larsen et al., American Journal of Transplantation, vol. 5: 443-453 (2005); Linsley et al., Immunity, Vol 1 (9): 793-801 (1994) 참조. 일부 구체예에서, 결합 친화도는 유동 결합 검정에서 평균 형광 강도(MFI)를 기반으로 하는 것과 같은 유세포 계수법에 의해 측정될 수 있다.

[0106] [0113] 본원에서 사용되는 용어 "결합력(binding avidity)"은 특이적 결합 조건 하에서 그의 결합 파트너(즉, 그의 반대 구조)에 대한 단백질의 특이적 결합력을 의미한다. 생화학적 동역학에서 결합력은 결합 파트너(즉, 반대 구조)에 대한 단백질 간의 개별 비공유 결합 상호작용의 다중 친화도의 축적된 강도를 의미한다. 따라서 결합력은 단일 상호 작용의 강도를 설명하는 친화도(affinity)와 구별된다.

[0107] [0114] "생물학적 반감기"라는 용어는 면역조절 단백질과 같은 물질이 약리학 적 또는 생리학 적 활성 또는 농도의 절반을 잃는 데 걸리는 시간을 의미한다. 생물학적 반감기는 물질의 제거, 배설, 분해(예컨대 효소 분해/소화) 또는 신체의 특정 기관이나 조직에서의 흡수 및 농축에 의해 영향을 받을 수 있다. 일부 구체예에서, 생물학적 반감기는 물질의 혈장 농도가 정상 상태 수준의 절반에 도달하는 데 걸리는 시간("혈장 반감기")을 결정함으로써 평가될 수 있다. 단백질의 생물학적 반감기를 유도화하고 증가시키기 위해 사용될 수 있는 접합체는 당 업계에 공지되어 있고, 다량체화 도메인(예컨대 Fc 면역글로불린 도메인), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 하이드록시에틸 전분(HES), XTEN(확장된 재조합 펩타이드; WO2013130683 참조), 인간 혈청 알부민(HSA), 소 혈청 알부민(BSA), 지질(아실화) 및 폴리-Pro-Ala-Ser(PAS), 폴리글루탐산(글루타미드)을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0108] [0115] 본원에서 사용되는 용어 "세포 표면 반대 구조"(또는 "세포 표면 결합 파트너")는 포유동물 세포에서 발현되는 반대 구조(또는 결합 파트너임)이다. 전형적으로, 세포 표면 결합 파트너는 막관통 단백질이다. 일부 구체예에서, 세포 표면 결합 파트너는 수용체이다.

[0109] [0116] 단백질, 예컨대 수용체, 가용성 리간드, 또는 세포외 도메인 또는 이의 일부 또는 이의 친화도-변형 변이체와 관련하여 용어 "결합 파트너" 또는 "반대 구조"는 참조된 단백질이 특정 결합 조건 하에서 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 분자(전형적으로 네이티브 포유동물 단백질)를 가리킨다. 일부 측면에서, 친화도-변형 도메인, 또는 친화도-변형 도메인을 함유하는 면역조절 단백질은, 네이티브 또는 야생형 단백질의 상응하는 도메인의 결합 파트너에 특이적으로 결합하지만 친화도가 증가되거나 약화된다. "세포 표면 결합 파트너"는 포유동물 세포에서 발현되는 결합 파트너이다. 전형적으로, 세포 표면 결합 파트너는 막관통 단백질이다. 일부 구체예에서, 세포 표면 결합 파트너는 수용체, 또는 면역 시냅스를 형성하는 포유동물 세포와 같은 세포, 예를 들어 면역 세포 상에서 및 세포에 의해 발현되는 수용체의 리간드이다.

[0110] [0117] 세포 표면 분자에 대한 결합과 관련하여 용어 "시스"는 각각 동일한 세포의 표면에 존재하는 둘 이상의 상이한 세포 표면 분자에 대한 결합을 의미한다. 일부 구체예에서, 시스는 2개 이상의 세포 표면 분자가 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포 중 하나 또는 배타적으로 다른 것(둘 모두는 아님) 상에 있음을 의미한다.

[0111] [0118] 본 명세서에서 "보존적 아미노산 치환"이라는 용어는 어떤 아미노산 잔기가, 화학적 특성(예컨대 전하 또는 소수성)이 유사한 측쇄 R기를 갖는 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 아미노산 치환을 의미한다. 화학적 특성이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 그룹의 예로는: 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 2) 지방족-히드록시 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파르트산 및 글루탐산; 및 7) 함황 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 들 수 있다. 보존적 아미노산 치환 그룹으로는 다음을 들 수 있다: 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르트 및 아스파라긴-글루타민.

[0112] [0119] 단백질 위치와 관련하여 "대응하는(corresponding to)"이라는 용어, 예컨대, 개시된 서열, 예컨대 서열 목록 내의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치에 "대응하는" 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치라 함은 구조적인 서열 정렬 또는 GAP 알고리즘과 같은 표준 정렬 알고리즘에 기초하여, 개시된 서열과의 정렬에 의해 동정된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치를 가리킨다. 서열들을 정렬함으로써, 통상의 기술자는 예컨대 보존된 그리고 동일한 아미노산 잔기들을 가이드로 사용하여, 대응하는 잔기들을 동정할 수 있다. 도 9는 2개의 서열을 정

렬하여 상응하는 잔기의 식별을 예시한다.

[0113] [0120] 본 명세서에서, 도메인 (일반적으로 3개 이상, 일반적으로 5개 또는 7개 또는 그 이상의 아미노산, 예컨대 10 내지 200개의 아미노산 잔기)은 단백질 또는 인코딩 핵산과 같은 어떤 분자의 다른 부분들과 구조적 및/또는 기능적으로 구별되는, 그 분자의 어떤 부분을 가리키는 것으로 동정가능한 부분을 의미한다. 예를 들어, 도메인들에는 하나 이상의 구조적 모티프로 만들어진 단백질 내에서 독립적으로 폴딩된 구조를 형성할 수 있는, 및/또는 결합 활성과 같은 기능적 활성에 의해 인식되는, 폴리펩타이드 사슬의 일부가 포함된다. 하나의 단백질은 하나 또는 복수개의 구별되는 도메인들을 가질 수 있다. 예를 들어, 주요(primary) 서열 상동성 또는 관련된 패밀리 멤버들에 대한 구조 상동성, 예컨대 모티프에 대한 상동성에 의해, 도메인을 동정, 정의 또는 구별할 수 있다. 또 다른 예에서, 도메인은 동족 결합 파트너와 같은, 바이오펜자와 상호반응하는 능력과 같은, 그의 기능에 의해 구별될 수 있다. 도메인은 생물학적 기능 또는 활성을 독립적으로 나타낼 수 있으므로, 도메인은 독립적으로 또는 다른 분자에 융합되어 예컨대 결합과 같은 활동을 수행할 수 있다. 도메인은 아미노산의 선형 서열이거나 또는 아미노산의 비-선형 서열일 수 있다. 많은 폴리펩타이드들이 도메인을 복수개 함유한다. 이러한 도메인들은 공지이고, 통상의 기술자에 의해 동정될 수 있다. 예시를 위해, 도메인에 대한 정의가 제시되었지만, 통상의 기술자들에게는 특정 명칭의 도메인들이 잘 인식되어 있다. 필요한 경우, 적절한 소프트웨어를 이용하여 도메인들을 동정할 수 있다. 도메인 구성(예컨대 TD 도메인)을 설명하는데 사용되는 SEQ ID NO로 제시된 특정 서열을 포함하여 아미노산에 대한 언급은 설명을 위한 것이며 제공된 구체예의 범위를 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 폴리펩타이드 및 그의 도메인에 대한 설명은 유사 분자와의 상동성 분석 및 정렬에 기초하여 이론적으로 유도되는 것으로 이해된다. 또한, 어떤 경우에는 주어진 도메인(예컨대 TD)의 인접한 N- 및/또는 C-말단 아미노산도 서열에 포함될 수 있다. 따라서 정확한 위치는 다를 수 있으며 각 단백질에 대해 반드시 동일하지는 않는다. 예를 들어, 특정 CRD 도메인과 같은 특정 TD 도메인은 몇 개의 아미노산(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 아미노산과 같은 1-10개)보다 길거나 더 짧을 수 있다.

[0114] [0121] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "엑토도메인", "세포외 도메인" 또는 "ECD"는 막 단백질의 전장 형태가 세포로부터 발현될 경우, 세포 막 외부(예를 들어, 세포 외부의 공간)에 있는 막 단백질, 예컨대 막관통 단백질의 영역을 의미한다. 본원의 목적 상, ECD에 대한 언급은 이 영역을 구성하는 서열 및 도메인을 의미하며 ECD를 함유하는 단백질이 막 단백질일 것을 요구하거나 그 도메인이 세포 외부에 존재할 것을 요구하지 않는 것으로 이해된다. 예를 들어, 가용성 면역조절 단백질은 다량체화 도메인, 예를 들어 Fc 영역과 같은 또 다른 모이머티에 융합된 막 단백질의 ECD 서열을 함유할 수 있다. 엑토도메인은 종종 리간드 또는 세포 표면 수용체에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 통해, 특정 리간드 또는 특정 세포 표면 수용체와 상호작용한다. 결합 도메인의 예는 시스테인 풍부 도메인(CRD)을 포함한다. TNFR 슈퍼패밀리 구성원의 엑토도메인은 TD 도메인(예컨대 CRD 도메인)을 포함한다. 따라서, 본원에서 ECD에 대한 언급은 막 단백질의 ECD의 전체 길이 서열 및 리간드 또는 동족 결합 파트너에 결합하는 CRD를 함유하는 그의 특이적 결합 단편을 포함한다.

[0115] [0122] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 면역조절 단백질 또는 Fc 융합 단백질을 함유하는 것과 같은 치료학적 조성물이, 생체외(환자로부터의 세포와의 접촉에 의해) 또는 생체내(환자에게 투여에 의해)로 투여될 경우 단독으로(즉, 단일 요법으로) 또는 추가 치료제와 조합하여, 예를 들어 증상 및/또는 질병의 원인을 개선 또는 제거함으로써 질병 진행을 통계적으로 유의하게 억제하는 양 및/또는 농도를 의미한다. 질병, 병태 또는 장애, 예컨대 면역계 질병, 병태 또는 장애를 치료하기 위한 유효량은 질병, 병태 또는 장애와 관련된 적어도 하나의 증상 또는 생물학적 반응 또는 효과를 경감, 감소 또는 경감시키는 양일 수 있다. 장애, 질병, 병태 또는 장애의 진행을 예방하거나 환자의 신체 기능을 개선한다. 세포요법의 경우 유효량은 환자에게 투여되는 유효용량 또는 세포수이다. 일부 구체예에서 환자는 인간 환자이다.

[0116] [0123] 본원에 사용된 융합 단백질은 2개 이상의 단백질, 일부 경우에는 2, 3, 4, 5개 이상의 단백질에 대한 코딩 서열을 함유하는 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드를 지칭하며, 여기서 코딩 서열은 동일한 리딩 프레임에서 융합 작제물이 숙주 세포에서 전사되고 번역될 때, 2개 이상의 단백질을 함유하는 단백질이 생산되도록 하는 동일한 리딩 프레임에 존재한다. 각각의 2개 이상의 단백질은 작제물에서 다른 단백질에 인접하거나 1, 2, 3개 이상, 그러나 일반적으로 20, 15, 10, 9, 8, 7, 또는 6개 이하의 아미노산을 함유하는 링커 폴리펩타이드에 의해 분리된다. 융합 작제물에 의해 인코딩된 단백질 생성물은 융합 폴리펩타이드로 지칭된다. 제공된 구체예에 따른 융합 단백질의 예는 면역글로불린 Fc 도메인에 연결된 친화도-변형 도메인(예를 들어, TACI 세포의 도메인의 변이체 또는 CRD를 포함하는 이의 부분)을 함유하는 Fc 융합 단백질이다.

[0117] [0124] 용어 "반감기 연장 모이머티"라 함은 그 모이머티에 컨쥬게이트되지 않은 단백질의 반감기에 비해, 포유동물 혈청에서 순환하는 단백질의 반감기를 연장시키는 폴리펩타이드 융합 또는 화학적 컨쥬게이트의 모이머티

를 가리킨다. 일부 구체예에서, 반감기는 약 1.2배, 약 1.5배, 약 2.0배, 약 3.0배, 약 4.0배, 약 5.0배, 또는 약 6.0배 이상 연장된다. 일부 구체예에서, 반감기는 반감기 연장 모이어티가 없는 단백질에 비해 생체내 투여 후 6시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 48시간 이상, 72시간 이상, 96시간 이상 또는 1주일 이상 연장된다. 반감기는 단백질이 그의 농도, 양 또는 활성의 절반을 상실하는데 걸리는 시간을 가리킨다. 반감기는 예를 들어, ELISA 분석 또는 활성 분석을 이용함으로써 구할 수 있다. 예시적인 반감기 연장 모이어티에는 Fc 도메인, 다량체화 도메인, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 히드록시에틸 전분 (HES), XTEN (연장된 재조합 펩타이드; WO2013130683 참조), 인간 혈청 알부민 (HSA), 소혈청 알부민 (BSA), 지질 (아실화), 및 폴리-Pro-Ala-Ser (PAS), 및 폴리글루탐산 (글루타밀화)가 포함된다.

[0118] [0125] 면역글로불린 분자의 Fc (결정화가능한 단편: fragment crystallizable) 영역 또는 도메인 (Fc 폴리펩타이드라고도 칭함)은 대체로 면역글로불린 중쇄의 불변 영역에 대응하고, 일부 경우, 항체의 이펙터 기능(들)을 비롯한, 다양한 기능에 책임이 있다. Fc 도메인은 CH2 및 CH3 도메인 플러스 면역글로불린 분자의 힌지 도메인의 일부 또는 전부를 함유한다. 제공된 융합 단백질에 포함하기 위한 일부 경우에 Fc 힌지 서열의 전부 또는 일부가 결실될 수 있다. Fc 도메인은 하나 이상의 다이설파이드 결합에 의해 결합된 2개의 폴리펩타이드 사슬의 이량체를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, Fc는 이펙터 기능을 용이하게 하기 위해 감소된(예컨대 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소된) 활성을 나타내는 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역에서의 아미노산 치환은 특정한 SEQ ID NO.를 참조로 설명되지 않는 한 EU 넘버링 시스템에 따른다. EU 넘버링은 공지이며 가장 최근에 업데이트된 IMGT Scientific Chart (IMGT®, international ImmunoGeneTics information system®, http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html (생성일: 2001년 5월 17일, 마지막 업데이트일: 2013년 6월 10일) 및 Kabat, E.A. 등에서 보고된 바와 같은 EU 인덱스에 따른다 [Sequences of Proteins of Immunological interest. 제5판, US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242 (1991)].

[0119] [0126] 면역조절 Fc 융합 단백질과 같은 면역글로불린 Fc 융합("Fc-융합")은 면역글로불린의 Fc 영역에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 분자이다. Fc-융합은 예를 들어 TACI 세포의 도메인 또는 CRD를 포함하는 이의 부분에 작동 가능하게 연결된 Fc 영역(제공된 이의 친화도-변형 변이체 중 임의의 것을 포함)을 포함할 수 있다. 면역글로불린 Fc 영역은 하나 이상의 폴리펩타이드에 간접적으로 또는 직접적으로 연결될 수 있다. 다양한 링커가 당업계에서 공지되어 있고 선택적으로 Fc-융합을 생성하기 위해 융합 파트너에 Fc를 연결하는 데 사용될 수 있다. 동일한 종의 Fc-융합은 이량체화되어 Fc-융합 동종이량체를 형성할 수 있다. 동일하지 않은 종의 Fc 융합(예컨대 노브-인트루-홀 엔지니어링)을 사용하여 Fc 융합 이종이량체를 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, Fc는 쥐 또는 인간 Fc와 같은 포유동물 Fc이다.

[0120] [0127] 용어 "숙주 세포"는 재조합 발현 벡터에 의해 인코딩된 단백질을 발현하는데 사용될 수 있는 임의의 세포를 가리킨다. 숙주 세포는 예컨대 대장균과 같은 원핵생물일 수 있고 또는 진핵생물, 예컨대 단세포 진핵생물(예컨대 효모 또는 기타 진균류), 식물 세포(예컨대, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예컨대, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수도 있다. 숙주 세포의 예로는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 이의 유도체 예컨대 Veggie CHO 및 무혈청 배지에서 성장하는 관련 세포주 또는 DHFR 결핍된 CHO 균주 DX-B11을 들 수 있다.

[0121] [0128] 본원에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"(약어 "IS")는 항원 제시 세포 또는 중앙 세포와 같이 MHC I(주조직 적합성 복합체) 또는 MHC II를 발현하는 포유동물 세포와 이펙터 T 세포 또는 자연살해(NK) 세포와 같은 포유동물 림프구 사이의 계면을 의미한다.

[0122] [0129] 본 명세서에서 용어 "면역글로불린" ("Ig"라 약칭됨)은 용어 "항체"("Ab"로 약칭)와 동의어이며 5가지 임의의 인간 클래스, 즉: IgA (서브클래스 IgA1 및 IgA2를 포함한다), IgD, IgE, IgG (서브클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한다), 및 IgM를 비롯한 포유동물 면역글로불린 단백질을 가리키는 것이다. 이 용어는 또한 항원 결합 부위를 형성하고, 조립시 항원에 특이적으로 결합하는데 충분한 면역글로불린 분자의 가변 중쇄(VH) 및/또는 가변 경쇄(VL) 영역의 적어도 일부를 함유하는 임의의 단편을 포함하여, 전체적으로 또는 부분적으로 합성(예컨대 재조합 또는 화학 합성)되거나 또는 천연적으로 생성된, 전장 미만의 면역글로불린도 포함한다. 항체는 또한 불변 영역의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 이러한 단편은 항원 결합 단편(Fab), VH 및 VL을 함유하는 가변 단편(Fv), 하나의 사슬로 함께 연결된 VH 및 VL을 함유하는 단일 사슬 가변 단편(scFv) 뿐만 아니라 다른 항체 V 영역 단편, 예컨대 Fab', F(ab)2, F(ab')2, dsFv 디아바디, Fc 및 Fd 폴리펩타이드 단편을 포함한다. 따라서, 본원에서 항체에 대한 언급은 전장 항체 및 항원-결합 단편을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 항체는 또한 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중특이성 항체(예컨대 이중특이 항체), 디아바디

및 단일 사슬 분자를 포함한다. 이중특이 항체, 동중이중특이 및 이중이중특이성이 용어의 의미 내에 포함된다. 항체에는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체가 포함된다. 항체는 또한 합성 항체 또는 재조합적으로 생성된 항체를 포함한다. 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, 문헌 [*Basic and Clinical Immunology*, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 71 페이지 및 Chapter 6] 참조.

- [0123] [0130] 용어 " 전장 항체 ", " 온전한 항체 " 또는 " 전체 항체 "는 항체 단편과는 대조적으로 실질적으로 온전한 형태의 항체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 전장 항체는 전형적으로 2개의 전장 중쇄(예컨대 VH-CH1-CH2-CH3 또는 VH-CH1-CH2-CH3-CH4) 및 2개의 전장 경쇄(VL-CL)를 및 힌지 영역을 갖는 항체이고, 예컨대 B 세포를 분비하는 항체 및 합성으로 생산된 동일한 도메인을 가진 항체에 의해 포유류 종(예컨대 인간, 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류 등)에서 생산된 항체이다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체를 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 온전한 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다.
- [0124] [0131] " 항체 단편 "은 온전한 항체의 일부, 항원 결합 및/또는 온전한 항체의 가변 영역을 포함한다. 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디설파이드-연결된 Fvs(dsFv), Fd 단편, Fd' 단편; 디아바디; 선형 항체(미국 특허 번호 5,641,870, 실시예 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995] 참조); 단일 사슬 Fvs(scFv) 또는 단일 사슬 Fab(scFab); 항체 단편들로부터의 임의의 전술한 그리고 다중특이 항체의 항원-결합 단편을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0125] [0132] "Fv"는 비공유 결합에 의해 연결된 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 도메인으로 구성된다. 이 두 도메인의 폴딩에서 항원 결합을 위한 아미노산 잔기에 기여하고 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(중쇄 및 경쇄에서 각각 3개)이 나온다. 그러나 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖지만, 일부 경우에는 전체 결합 부위보다 친화도가 낮다.
- [0126] [0133] "dsFv "는 V_H-V_L 쌍을 안정화시키는 가공된 분자간 디설파이드 결합을 갖는 Fv를 의미한다.
- [0127] [0134] "Fd 단편"은 가변 도메인(V_H)및 항체 중쇄의 하나의 불변 영역 도메인(C_{H1})을 포함하는 항체의 단편이다.
- [0128] [0135] "Fab 단편"은 전장 면역글로불린을 파파인으로 분해하여 생성되는 항체 단편, 또는 예를 들어 재조합 방법에 의해 합성적으로 생성되는 동일한 구조를 갖는 단편이다. Fab 단편은 경쇄(V_L 및 C_L 포함) 및 중쇄의 가변 도메인(V_H) 및 중쇄의 불변 영역 도메인(C_{H1})을 포함하는 또 다른 사슬을 포함한다.
- [0129] [0136] "F(ab')₂ 단편"은 pH 4.0-4.5에서 면역글로불린을 펩신으로 분해하여 생성되는 항체 단편, 또는 합성적으로, 예를 들어 재조합 방법에 의해 생성되는 동일한 구조를 갖는 단편이다. F(ab')₂ 단편은 본질적으로 2개의 Fab 단편을 함유하며, 여기서 각각의 중쇄 부분은 2개의 단편을 연결하는 이황화 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 포함하는 추가의 몇 개의 아미노산을 함유한다.
- [0130] [0137] "Fab' 단편"은 F(ab')₂ 단편의 절반(하나의 중쇄 및 하나의 경쇄)을 함유하는 단편이다.
- [0131] [0138] "Fd' 단편"은 F(ab')₂ 단편의 하나의 중쇄 부분을 포함하는 항체의 단편이다.
- [0132] [0139] "Fv' 단편"은 항체 분자의 V_H 및 V_L 도메인 만을 포함 하는 단편이다.
- [0133] [0140] "scFv 단편"은 임의의 순서로 폴리펩타이드 링커에 의해 공유 연결된 가변 경쇄(V_L) 및 가변 중쇄(V_H)를 포함하는 항체 단편을 의미한다. 링커는 2개의 가변 도메인이 실질적인 간섭 없이 연결되는 길이이다. 예시적인 링커는 용해도를 증가시키기 위해 전체적으로 분산된 일부 Glu 또는 Lys 잔기를 갖는 (Gly-Ser)_n 잔기이다.
- [0134] [0141] "디아바디"는 이량체 scFv이고; 디아바디는 일반적으로 scFv보다 짧은 펩타이드 링커를 가지며 우선적으로 이량체화된다.
- [0135] [0142] 본원에서 사용되는 용어 "면역학적 활성화"는 세포 또는 B 세포와 같은 면역 세포의 하나 이상의 활성화, 예를 들어 활성화, 세포 생존, 세포 증식, 사이토카인 생성(예컨대 인터페론-감마), 세포독성 활성화, 또는 NF-κB

경로 또는 면역 세포에서 전사 인자의 활성화로 이어지는 다른 신호 캐스케이드를 활성화하는 능력을 포함하는, T 세포 또는 B 세포와 같은 면역 세포의 하나 이상의 활성을 의미한다. 면역조절 단백질의 면역학적 활성을 평가하기 위한 분석은 공지된 활성을 갖는 대조군 단백질과 비교할 수 있다.

[0136] [0143] "면역조절 단백질" 또는 "면역조절 폴리펩타이드"는 면역 활성을 조절하는 단백질이다. 면역반응을 "조절" 또는 "조절하는"이라 함은, 면역학적 활성이 강화되거나 억제됨을 의미한다. 그러한 조절은 B 세포 또는 T 세포와 같은 면역 세포의 면역학적 활성의 임의의 유도, 정도 또는 범위의 변경 또는 억제를 포함한다. 예를 들어, 본원의 가용성 Fc 융합 단백질은 B 세포의 면역 활성을 억제할 수 있다. 면역조절 단백질은 단일 폴리펩타이드 사슬이거나 또는 예를 들어 사슬간 이황화 결합에 의해 서로 공유 결합된 적어도 2개의 폴리펩타이드 사슬의 다량체(이량체 또는 고차 다량체)일 수 있다. 따라서, 단량체, 이량체 및 고차 다량체 단백질은 정의된 용어의 범위 내에 있다. 다량체 단백질은 동종다량체(동일한 폴리펩타이드 사슬) 또는 이종다량체(서로 다른 폴리펩타이드 사슬)일 수 있다.

[0137] [0144] 본원에서 사용되는 바와 같이, 변형은 폴리펩타이드의 아미노산 서열 또는 핵산 분자 내의 뉴클레오타이드 서열의 변형과 관련되며 각각 서열의 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 변화를 포함한다. 아미노산 변형 또는 변화는 각각 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 결실, 삽입 또는 대체(치환)일 수 있다. 폴리펩타이드를 변형시키는 방법은 재조합 DNA 방법론을 사용하는 것과 같이 당업자에게 일상적이다.

[0138] [0145] 용어 "다량체화 도메인"은 2개 이상의 폴리펩타이드의 다량체 형성을 촉진하는 아미노산 서열을 의미한다. 다량체화 도메인은 폴리펩타이드 분자와 하나 이상의 추가 폴리펩타이드 분자의 안정한 상호작용을 촉진하는 서열을 포함하며, 각각은 동일하거나 상이한 다량체화 도메인일 수 있는 상보적 다량체화 도메인(예컨대 제1 다량체화 도메인 및 제2 다량체화 도메인)을 함유한다. 상보적 다량체화 도메인들 간의 상호작용, 예컨대 제1 다량체화 도메인과 제2 다량체화 도메인 사이의 상호작용은 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성하여 추가의 폴리펩타이드 분자와 함께 폴리펩타이드 분자의 다량체를 생성한다. 일부 경우에, 다량체화 도메인은 동일하고 그 자체로 상호작용하여 2개의 폴리펩타이드 사슬 사이에 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성한다. 일반적으로, 폴리펩타이드는 다량체화 도메인에 직접 또는 간접적으로 결합된다. 예시적인 다량체화 도메인에는 면역글로불린 서열 또는 그의 일부, 류신 지퍼, 소수성 영역, 친수성 영역 및 호환가능한(compatible) 단백질-단백질 상호작용 도메인들이 포함된다. 다량체화 도메인은, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 서브타입을 비롯한 IgG, IgA, IgE, IgD 및 IgM 및 이들의 변형된 형태로부터의 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인, 예컨대 Fc 도메인 또는 그의 일부일 수 있다.

[0139] [0146] 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 단일가닥 또는 이중가닥 형태의 핵산 잔기 (예컨대, 테옥시리보 뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드)의 폴리머를 가리키는 용어로 호환적으로 사용된다. 달리 특별히 한정하지 않는 한 이 용어들은 고유 뉴클레오타이드들의 공지 유사체를 함유하는 핵산 및 그에 대한 유사한 결합 특성을 갖고 자연발생적인 뉴클레오타이드들과 유사한 방식으로 대사되는 것들을 포괄한다. 달리 언급되지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 명시적으로 지목된 서열 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체(예컨대, 축퇴 코돈 치환) 및 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 혼합-염기 및/또는 테옥시이노신 잔기들에 의해 치환된 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈들의 세 번째 위치가 혼합-염기 및/또는 테옥시이노신 잔기들에 의해 치환된 서열을 생성함으로써 얻을 수 있다. 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드라는 용어는 어떤 유전자에 의해 인코딩된 cDNA 또는 mRNA도 포괄한다.

[0140] [0147] 본원에서 사용되는 용어 "작동가능한 조합으로", "작동가능한 순서로" 및 "작동가능하게 연결된"은 의도된 목적을 위해 함께 작용하도록 세그먼트가 배열되는 방식 또는 배향으로 핵산 서열이 연결되는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 이 용어는 주어진 유전자의 전사를 지시할 수 있는 핵산 분자를 생산하기 위한 및/또는 기능적인 원하는 단백질 분자를 생산하기 위한 핵산의 연결을 지칭한다. 예를 들어, DNA 서열의 세그먼트, 예를 들어 코딩 서열 및 조절 서열(들)은 적절한 분자(예를 들어, 전사 활성제 단백질)가 조절 서열에 결합될 때 유전자 발현을 허용하는 방식으로 연결된다.

[0141] [0148] "의약 조성물"이라는 용어는 포유동물 대상자, 종종 인간에 있어서 의약 요도로 적합한 조성물을 가리킨다. 의약 조성물은 일반적으로 유효량의 활성물질(예컨대, 면역조절 단백질) 및 담체, 부형제 또는 희석제를 포함한다. 담체, 부형제, 또는 희석제는 일반적으로 각각 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 말한다.

[0142] [0149] "폴리펩타이드" 및 "단백질"라는 용어는 본 명세서에서 호환적으로 사용되며 펩타이드 결합을 통해 2 이상의 아미노산들이 연결되어 있는 분자쇄를 가리킨다. 이 용어는 생성물의 특정 길이를 지칭하는 것이 아니다.

그러므로, "펩타이드" 및 "올리고펩타이드"는 폴리펩타이드 정의에 포함된다. 이 용어는 예컨대 글리코실화, 아세틸화, 인산화 등과 같은 폴리펩타이드의 번역후 변형을 포함한다. 이 용어는 또한 하나 이상의 아미노산 유사체 또는 비정규적인 또는 비고유 아미노산들이 공지의 단백질 조작 기술을 이용하여 합성되거나 재조합적으로 발현되는 분자들도 포괄한다. 이에 더해, 본원에 설명된 바와 같이, 잘 알려진 유기 화학 기술에 의해 단백질이 유도화될 수 있다.

[0143] [0150] 면역조절 단백질 또는 단백질(예컨대 면역조절 단백질)을 암호화하는 것과 같은 핵산에 적용되는 용어 "정제된"이라는 용어는 일반적으로 기술 분야에 잘 알려진 분석 기술에 의해 탐지되는 다른 성분들이 실제로 없는 핵산 또는 폴리펩타이드를 의미한다 (예컨대, 정제된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드는 전기영동 겔, 크로마토그래피 유출물, 및/또는 밀도구배 원심분리 처리되는 매질에서 불연속 밴드를 형성한다). 예컨대, 전기영동 겔에서 기본적으로 하나의 밴드로 나타나는 핵산 또는 폴리펩타이드는 "정제"된 것이다. 본 발명의 정제된 핵산 또는 단백질은 적어도 약 50% 순수하고, 대체로 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 99% 또는 그 이상 순수한 것이다 (예컨대 중량 백분율 또는 몰 기준임).

[0144] [0151] "재조합(recombinant)"이라는 용어는 물질(예컨대 핵산 또는 폴리펩타이드)이 인간의 개재로 인해 인공적으로(즉, 비-자연적으로) 변경되었음을 가리킨다. 이러한 변경은 그의 자연 환경 또는 상태 내의 물질에 대해 수행되거나 또는 자연 환경 또는 상태에서부터 제거될 수 있다. 예를 들어, "재조합 핵산"은 예컨대 클로닝, 친화도 변형, DNA 서플링 또는 기타 공지의 분자생물학적 과정이 일어나는 동안 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 만들어지는 것이다. "재조합 DNA 분자"는 이러한 분자생물학적 기술 수단에 의해 함께 연결된 DNA의 세그먼트들로 구성된다. 본 명세서에서 "재조합 단백질" 또는 "재조합 폴리펩타이드"라 함은 재조합 DNA 분자를 이용하여 발현되는 단백질 분자(예컨대 면역조절 단백질)이다. "재조합 숙주 세포"는 재조합 핵산을 함유 및/또는 발현하는 세포이거나 또는 예컨대 세포 내로 본원에서 제공된 면역조절 단백질과 같은 재조합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 도입하는 것과 같은 유전자 조작에 의해 달리 변경된 세포이다. 진핵생물 중의 전사 조절 신호는 "프로모터"와 "인핸서" 요소를 포함한다. 프로모터 및 인핸서는 전사에 관여하는 세포상 단백질과 특이적으로 상호 반응하는 DNA 서열들의 짧은 어레이로 구성된다. 프로모터 및 인핸서 요소들은 효모, 곤충 및 포유동물 세포를 비롯한 다양한 진핵생물 소스 및 바이러스로부터 분리된 바 있다(유사 조절 요소, 즉 프로모터들은 원핵세포에서도 발견된다). 특정한 프로모터 및 인핸서의 선택은 목적하는 단백질을 발현시키기 위해 어떤 세포 유형을 이용할 것인지에 의해 좌우된다.

[0145] [0152] 본 명세서에서 용어 "재조합 발현 벡터"라 함은 목적하는 숙주 세포에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열 (예컨대 면역조절 단백질을 인코딩)의 발현에 필요한 적절한 핵산 서열 및 코딩 서열을 함유하는 DNA 분자를 가리킨다. 원핵세포에서의 발현에 필요한 핵산 서열들에는 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열, 리보솜 결합 부위 및 가능하게는 기타 서열들이 포함된다. 진핵 세포들은 프로모터, 인핸서 그리고 종결 및 폴리아데닐화 신호를 이용하는 것으로 알려져 있다. 분비 신호 펩타이드 서열은 또한 임의로 재조합 발현 벡터에 의해 코딩될 수 있고, 코딩 서열에 작동가능하게 연결되어 발현된 단백질이 예를 들어 분비성 단백질로서의 발현을 위해 또는 그 이상을 위해 재조합 숙주 세포에 의해 분비될 수 있도록 한다. 원하는 경우 세포에서 면역조절 단백질의 손쉬운 분리 또는 정제. 이 용어는 벡터가 도입된 숙주 세포의 게놈에 통합된 벡터뿐만 아니라 자가 복제 핵산 구조로서의 벡터를 포함한다. 벡터 중에는 렌티바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터가 있다.

[0146] [0153] 본 명세서에서 "서열 동일성(sequence identity)"이라는 용어는 각각 뉴클레오타이드 또는 아미노산 수준에서 유전자들 또는 단백질들 간의 서열 동일성을 가리킨다. "서열 동일성"은 뉴클레오타이드 수준에서 핵산들 간의 동일성의 척도이자 아미노산 수준에서의 단백질들 간의 동일성의 척도이다. 단백질 서열 동일성은 아미노산 서열들이 정렬된 경우 각 서열들에 있어서의 주어진 위치에서 아미노산 서열을 비교함으로써 알아낼 수 있다. 마찬가지로, 핵산 서열 동일성은 뉴클레오타이드 서열들이 정렬된 경우 각 서열에서의 주어진 위치에서 뉴클레오타이드 서열을 비교함으로써 알아낼 수 있다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 이러한 방법으로는 GAP, BESTFIT, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어 FASTA 및 TFASTA를 들 수 있다. BLAST 알고리즘은 퍼센트 서열 동일성을 산출하는데 2개의 서열들 간의 유사성을 통계적으로 분석한다. BLAST 분석법을 수행하는 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 웹사이트를 통해 공공연히 입수가 가능하다. 일부 경우에, 퍼센트 서열 동일성은 서열 및 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한다. 서열 동일성에 대한 언급은 비교되는 각각의 서열의 전체 길이에 걸친 서열 동일성을 포함한다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열 정렬을 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0147] [0154] 단백질과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "가용성"은 단백질이 막 단백질이 아니거나 세포막에 고정되

지 않음을 의미한다. 세포의 도메인 또는 그 일부만을 포함하고 막관통 도메인 없이 단백질을 가용성 단백질로 구성할 수 있다. 일부 경우에, 단백질의 용해도는 Fc 도메인 또는 기타 반감기 연장 분자에 대한 직접적 또는 간접적으로 링커를 통한 연결 또는 부착에 의해 개선될 수 있으며, 이는 일부 경우에 안정성 및/또는 반감기를 개선할 수도 있다. 일부 측면에서, 가용성 단백질은 Fc 융합 단백질이다.

[0148] [0155] 본 명세서에서 "특이적으로 결합하다"라는 표현은, 특이적인 결합 조건 하에서, 충분한 통계적 크기를 갖는 무작위적인 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 집합체에 대한 동일 단백질의 평균적인 친화도거나 결합능에 비해, 그의 친화도 또는 결합능이 적어도 10배, 그러나 선택적으로 적어도 50, 100, 250 또는 500배, 심지어 적어도 1000배 더 커지는, 표적 단백질에 대한 단백질의 결합 능력을 의미한다. 특이적으로 결합하는 단백질은 단일 표적 분자에만 결합할 필요는 없으며 두 개 이상의 표적 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 경우에서, 특이적으로 결합하는 단백질은 표적 단백질(예컨대 파라로그(유사체:paralogs) 또는 오솔로그(이종상동체: orthologs))와 구조적 배열이 유사한 단백질에 결합할 수 있다. 통상의 기술자라면 상이한 동물종에서 동일한 기능을 갖는 분자에 대한 특이적 결합(즉 오솔로그) 또는 표적 분자와 실질적으로 유사한 에피토프를 갖는 비-표적 분자에 대한 특이적 결합(예컨대, 파라로그)이 가능함과 독특한 비-표적(예컨대 무작위적인 폴리펩타이드)의 통계적으로 합당한 집합에 대해 상대적으로 구해지는 결합의 특이성과 상충하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 면역조절 단백질은 교차-반응성으로 인해, 표적 분자의 두 개 이상의 상이한 종들과 특이적으로 결합할 수도 있다. 2개의 단백질들 간의 특이적 결합을 알아내기 위해 고체상 ELISA 면역분석법, ForteBio Octet 또는 Biacore 측정을 이용할 수 있다. 일반적으로, 2개의 결합 단백질들 간의 상호반응들의 해리 상수(Kd)는 약 1×10^{-5} M 미만이고, 흔히 약 1×10^{-12} M 정도로 낮다. 본 발명의 특정 측면에서, 2개의 결합 단백질들 간의 상호반응의 해리 상수는 약 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M 또는 1×10^{-11} M 미만이다.

[0149] [0156] 단백질과 관련하여 본원에서 사용되는 "특이적 결합 단편" 또는 "단편"이라는 용어는 전장 단백질 또는 그의 특정 도메인 또는 영역보다 짧고 시험관내 및/또는 생체내에서 전장 단백질 또는 특정 도메인 또는 영역의 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 의미한다. 특이적 결합 단편은 폴리펩타이드의 전체 길이 세포의 도메인 또는 폴리펩타이드의 결합 도메인의 단편과 관련되지만 여전히 결합 도메인의 결합 파트너에 결합한다. 예를 들어, 특이적 결합 단편은 전장 TNFR 패밀리를 구성원 또는 그의 전장 TNFR 도메인(TD)(예컨대 CRD)의 세포의 도메인의 단편과 관련되지만, TNFR 패밀리를 구성원의 결합 파트너 또는 TNFR 패밀리를 구성원의 CRD에도 여전히 결합한다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 세포의 도메인의 전장 서열 또는 세포의 도메인의 도메인 또는 영역의 서열 길이의 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 적어도 50개 아미노산, 예컨대 적어도 60개, 70개, 80개, 90개, 100개 또는 110개 아미노산의 아미노산 길이를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 CRD1 및/또는 CRD2 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 CRD2 도메인을 포함한다.

[0150] [0157] 본원에서 사용되는 "대상체"는 인간 또는 다른 동물과 같은 포유동물이고, 전형적으로 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있고 유아, 청소년, 청소년, 성인 및 노인 대상을 포함하는 임의의 적합한 연령일 수 있다.

[0151] [0158] 예컨대 합성 핵산 분자 또는 합성 유전자 또는 합성 펩이드와 관련한 "합성"이라는 용어는 재조합 방법 및/또는 화학적 합성 방법에 의해 생산된 핵산 분자 또는 폴리펩타이드 분자를 가리킨다.

[0152] [0159] 본원에 사용된 용어 "TNF 수용체 슈퍼패밀리" 또는 "TNFRSF"는 세포의 도메인에 1 내지 6개의 시스테인 풍부 도메인(CRD)을 함유하는 모든 유형 I(N-말단 세포외) 막관통 당단백질인 세포 표면 사이토카인 수용체 그룹을 의미한다. 분자는 종종 동족 결합 파트너 또는 리간드의 단백질 결합에서 역할을 하는 N-말단 세포외 영역에 존재하는 하나 이상의 시스테인 풍부 도메인(CRD)을 포함하는 공유 구조적 특징을 기반으로 이 슈퍼패밀리의 구성원으로 분류된다. TNFRSF 단백질은 하나만 또는 여러 개의 CRD(예컨대 CRD1, CRD2 등)를 가질 수 있다. 일반적으로 TNFRSF 구성원의 ECD 또는 엑토도메인에는 1~6개의 CRD 유사반복이 포함된다. 예를 들어 BAFF 수용체와 BCMA는 각각 하나의 CRD를 포함하는 반면 TACI는 두 개의 CRD(CRD1 및 CRD2)를 포함한다. TNFRSF 구성원은 일반적으로 시스테인 이황화 결합에 의해 안정화되는 삼량체 또는 다량체 복합체이다. TNFRSF 단백질의 리간드에 대한 결합은 세포 사멸 유도 또는 세포 생존 및 증식과 같은 세포의 다양한 생물학적 활동을 촉진한다.

[0153] [0160] 용어 "TD"는 TNFRSF 단백질 또는 TNF 패밀리를 리간드의 구조적 도메인 또는 도메인들을 의미한다. 예를 들어, TNFRSF 단백질의 TD는 6개의 보존된 시스테인을 함유하는 약 40개의 아미노산의 시스테인-풍부 도메인(CRD) 모듈이다. 따라서, CRD에 대한 언급은 또한 TNFRSF 단백질의 TD에 관한 용어 TD와 상호교환적으로 사용될

수 있다. 6개의 시스테인이 사슬 내 이황화 결합 형성에 관여한다. TNFRSF 구성원의 세포외 도메인(ECD)은 하나 이상의 CRD 도메인을 포함한다; 따라서 용어 TD는 이러한 단백질 분자의 ECD와 관련하여 사용되기도 한다. 변이체 TD(vTD)라 함은 TD의 변이체 또는 변형된 시퀀스를 나타낸다.

[0154] [0161] 세포 표면 분자에 대한 결합과 관련하여 용어 "트랜스"는 각각 상이한 세포의 표면에 존재하는 2개의 상이한 세포 표면 분자에 대한 결합을 의미한다. 일부 구체예에서, 트랜스는 2개의 상이한 세포 표면 분자와 관련하여, 첫 번째는 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포 중 하나에 배타적으로 존재하고, 두 번째는 IS를 형성하는 2개의 포유동물 세포 중 두 번째 세포에만 배타적으로 존재한다는 것을 의미한다.

[0155] [0162] 본 명세서에서 용어 "막관통 단백질(transmembrane protein)"은 포유동물 세포와 같은 생물학적 막 또는 리포솜과 같은 인공 작제물에서 발견되는 지질 이중층과 같은 지질 이중층에 실질적으로 또는 완전히 걸쳐있는 (span) 막 단백질을 의미한다. 막관통 단백질은 이를 통해 지질 이중층에 통합되고 생리학적 조건 하에서 열역학적으로 안정한 막관통 도메인(transmembrane domain) ("transmembrane domain")을 포함한다. 막관통 도메인은 일반적으로 수성 환경(예컨대 세포질, 세포외 유액)과 상호작용하는 단백질 영역에 비해 높은 그의 소수성에 기초하여, 임의의 수의 상업적으로 이용 가능한 생물정보학 소프트웨어 적용을 통해 그들의 아미노산 서열로부터 예측 가능하다. 막관통 도메인은 종종 흔히 막을 통해 뚫어있는 소수성 알파 나선이다. 막관통 단백질은 지질 이중층의 두 층을 한 번 또는 여러 번 통과할 수 있다.

[0156] [0163] 본 명세서에서 질병, 병태 또는 장애와 관련하여 "치료하는", "치료" 또는 "치료법"이라는 용어는 본 발명의 면역조절 단백질 또는 조작된 세포를 단독으로 또는 본 명세서에 설명된 다른 화합물과 조합 투여함으로써 임상적 또는 진단적 증상의 감소, 중단 또는 제거에 의해 입증되는 바와 같이 질병, 병태 또는 장애의 진행을 둔화, 중단 또는 역전시키는 것을 의미한다. "치료하는", "치료" 또는 "치료법"은 또한 급성 또는 만성 질병 또는 장애에 있어서 증상의 위중도의 감소 또는 자가면역 질환의 염증 측면에서 염증의 감소 또는 자가면역 질환 경과 또는 염증성 병태의 재발 또는 감퇴(remitting)의 경우 재발율의 감소를 의미하기도 한다. 본 발명의 문맥상 본 명세서에서 질병, 병태 또는 장애와 관련하여 "예방하다", "예방 (prophylaxis, 또는 prevention)"의 의미는 본 발명의 폴리펩타이드 또는 조작된 세포를 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여, 질병, 병태 또는 장애 또는 질병, 병태 또는 장애의 증상의 일부 또는 전부의 개시 또는 발생을 방지하거나 또는 질병, 병태 또는 장애의 개시 가능성을 경감시키는 것을 의미한다.

[0157] [0164] 변이체 단백질 또는 폴리펩타이드와 관련하여 사용되는 용어 "변이체"(또한 "변형된" 또는 "돌연변이체"는 상호 교환적으로 사용될 수 있음)는 인간 개입에 의해 생성된 포유동물(예를 들어, 인간 또는 쥐) 단백질과 같은 단백질을 의미한다. 변이체는 비변형 또는 야생형 단백질 또는 이의 도메인에 대해 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 추가 또는 이들의 조합과 같이 변경되거나 변형된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이다. 변이체 폴리펩타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 이상의 아미노산 차이, 예컨대 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 변이체 폴리펩타이드는 일반적으로 대응하는 야생형 또는 비변형 단백질 형태, 예컨대 그의 세포외 도메인 또는 결합 도메인을 함유하는 그의 성숙 서열(신호 서열 결여) 또는 그의 일부에 대해 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타낸다. 자연적으로 발생하지 않은 아미노산뿐만 아니라 자연적으로 발생된 아미노산도 허용되는 치환 또는 추가의 범위에 포함된다. 변이체 단백질의 제조방법은 임의의 특정 제조 방법에 제한되지 않으며, 예를 들어 화학적 합성, 제조합 DNA 기술 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 변이체 단백질은 적어도 하나 이상의 결합 파트너에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 변경된 아미노산 서열은 하나 이상의 결합 파트너에 대한 결합 친화도 또는 결합력과 같은 결합 활성을 변경(즉, 증가 또는 감소)시킨다. 따라서 변이체 단백질은 본원에 기재된 바와 같이 "친화도-변형" 단백질일 수 있다.

[0158] [0165] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "야생형(wild-type)" 또는 "천연(natural)" 또는 "네이티브(native)"은 자연에서 발견되며 인간 개입에 의해 변형되지 않은, 핵산 분자, 단백질, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 사용된다.

[0159] II. TACI 면역조절 단백질 및 변이체 TACI 폴리펩타이드

[0160] [0166] 적어도 하나의 TACI 동족 결합 파트너에 결합하는 TACI 수용체의 세포외 도메인(ECD) 또는 이의 변이체의 일부를 함유하는 TACI 면역조절 단백질이 본원에서 제공된다. 또한 하나 이상의 TACI 동족 결합 파트너에 대해 변경된(예를 들어, 증가된) 결합 활성 또는 친화도를 나타내는 변이체 TACI 폴리펩타이드가 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, TACI 동족 결합 파트너는 BAFF 또는 APRIL 중 하나 이상이거나 BAFF/APRIL 이종삼량체이

다. 제공된 TACI 면역조절 단백질 및 폴리펩타이드는 세포의 도메인 또는 이의 변이체의 TACI 부분이 면역글로불린 Fc 또는 기타 다량체화 도메인 또는 반감기 연장 부분과 같은 다른 부분에 연결된 가용성 융합 단백질을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질이다. 일부 구체예에서, (1) 적어도 하나의 TACI 동족 결합 파트너에 결합하는 TACI 수용체 또는 이의 일부의 세포의 도메인으로 구성된 TACI 폴리펩타이드, 또는 이의 변이체 TACI 폴리펩타이드, 및 (2) Fc 도메인을 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. TACI 폴리펩타이드 또는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 Fc 도메인에 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들어, 펩타이드 링커를 통해) 연결될 수 있다.

[0161] [0167] TACI는 시스테인이 풍부한 슈도반복(pseudo-repeat) 도메인(CRD)을 포함하는 세포의 도메인(ECD)을 갖는 것을 특징으로 하는 종양 괴사 인자 수용체 패밀리의 구성원이다. TACI는 두 개의 시스테인이 풍부한 슈도 반복부(CRD1 및 CRD2)를 포함하는 세포의 도메인, 막관통 도메인 및 Jurkat 세포에서 과발현될 때 NF-AT 활성화의 공동 유도자인 세포내 소포에 위치하는 통합 막 단백질인, CAML(칼슘-조절자 및 시클로필린 리간드)과 상호작용하는 세포질 도메인을 갖는 막 결합 수용체이다. TACI는 B 세포 및 T 세포의 하위 집합과 연관된다. TACI 수용체는 종양 괴사 인자(TNF) 리간드 패밀리의 두 구성원에 결합한다. 하나의 리간드는 BAFF(TNF 패밀리의 B 세포 활성화 인자: **B** cell **A**ctivating **F**actor of the **T**NF **F**amily)로서, ZTNF4, "뉴트로카인-α", "BlyS", "TALL-1" 및 "THANK"로 다양하게 표기된다(Yu et al., 국제 공개 번호 WO98/18921(1998), Moore 등, Science 285:269(1999), Mukhopadhyay 등, J. Biol. Chem. 274:15978(1999), Schneider 등, J. Exp. Med. 189:1747(1999); Shu et al., J. Leukoc. Biol. 65:680(1999)). 또 다른 리간드는 APRIL로 지정되었고, 역시 "ZTNF2" 및 "TNRF 사멸 리간드-1"로 다양하게 칭해진다(Hahne et al., J. Exp. Med. 188:1185 (1998); Kelly et al., Cancer Res. 60:1021(2000)). 두 리간드는 또한 B-세포 성숙 수용체(BCMA)에 의해 결합된다(Gross et al., Nature 404:995 (2000)). 리간드 BAFF 또는 APRIL에 대한 TACI 수용체의 결합은 T 세포 비의존성 B 세포 항체 반응, 이소형 전환 및 B 세포 항상성을 비롯한 B 세포 반응을 자극한다.

[0162] [0168] 전장 TACI의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:88에 제시되어 있다. 이 단백질은 III형 막 단백질이며 신호 펩타이드를 결여한다; 진핵 세포에서 발현 후 N-말단 메티오닌이 제거된다. 일부 구체예에서, 성숙한 TACI 단백질은 SEQ ID NO:88에 제시된 N-말단 메티오닌을 함유하지 않는다. TACI의 세포의 도메인(SEQ ID NO:88의 아미노산 잔기 1-166; SEQ ID NO:122에 제시된 ECD)은 각기 BAFF 및 APRIL에 대한 결합에 대한 친화도를 나타내는 2개의 시스테인 풍부 도메인(CRD, 이하 종양 괴사 패밀리의 수용체 도메인 또는 TD라고도 함)을 함유한다. 첫 번째 시스테인 풍부 도메인(CRD1)은 SEQ ID NO:122에 제시된 서열의 아미노산 잔기 34-66을 포함한다. 두 번째 시스테인 풍부 도메인(CRD2)은 SEQ ID NO:122에 제시된 서열의 아미노산 71-104에 해당한다. TACI는 또한 SEQ ID NO:122에 제시된 서열의 아미노산 잔기 105-165에 해당하는 세포의 도메인의 두 번째 시스테인 반복 다음에 약 60개 아미노산의 스토크 영역(stalk region)을 포함한다.

[0163] [0169] 일부 구체예에서, 본원에서 제공되는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드, 예컨대 CRD(들)(이하 TD라고도 함)를 포함하는 야생형 또는 변형되지 않은 TACI 폴리펩타이드의 세포의 도메인에서 하나 이상의 치환(대안적으로, "돌연변이" 또는 "대체"), 결실 또는 부가와 같은 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 따라서, 제공된 변이체 TACI 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환)이 CRD에 있는 변이체 TD("vTD")이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치환(또는 "돌연변이" 또는 "대체"), 결실 또는 부가와 같은 하나 이상의 아미노산 변형은 CRD1 영역에 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치환(또는 "돌연변이" 또는 "대체"), 결실 또는 부가와 같은 하나 이상의 아미노산 변형은 CRD2 영역에 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치환(또는 "돌연변이" 또는 "대체"), 결실 또는 부가와 같은 하나 이상의 아미노산 변형은 CRD1 및 CRD2 영역 모두의 아미노산에 있다.

[0164] [0170] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 야생형 TACI 서열이거나 하나 또는 둘 모두의 CRD를 포함하는 이의 일부이다. 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI는 TACI의 세포의 도메인(ECD) 또는 하나 또는 둘 모두의 CRD 도메인을 함유하는 이의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 폴리펩타이드의 세포의 도메인은 CRD1 및 CRD2를 포함한다. 그러나 변이체 TACI 폴리펩타이드는 CRD1과 CRD2를 모두 포함할 필요는 없다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 또는 그의 특이적 결합 단편을 포함하거나 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 CRD2 또는 이의 특이적 결합 단편을 포함하거나 본질적으로 이들로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI는 가용성 폴리펩타이드이고 막관통 도메인이 결여되어 있다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 막관통 도메인 및 일부 경우에 또한 세포질 도메인을 추가로 포함한다.

[0165] [0171] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 포유동물 TACI 서열이다. 일부 구체예에서, 참

조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 인간, 마우스, 사이노몰구스 원숭이 또는 래트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물 TACI일 수 있다. 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 인간이다. 예시적인 인간 TACI 서열의 세포외 도메인은 SEQ ID NO:122에 제시되어 있다.

[0166] [0172] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 (i) SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 서열 또는 N-말단 메티오닌이 결여된 이의 서열, (ii) SEQ ID NO:122에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내고 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체에 결합하는 서열을 갖거나, 또는 (iii) CRD1 및/또는 CRD2를 함유하는 (i) 또는 (ii)의 단편 또는 부분이다(여기서 상기 부분은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체에 결합함). 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 SEQ ID NO: 122에 제시된 바와 같이 N-말단 메티오닌이 결여되어 있다.

[0167] **TACI 세포외 도메인(ECD): SEQ ID NO:122**

[0168] MSLGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTMCCKTICNHQSQRCAAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLRLDCISCASICGQHPKQACAYFCENKLRSPVNLPPELRRQRSGEVENNSDNGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYST

[0169] [0173] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 서열에 비해 N-말단 결실을 함유하는 ECD의 일부인 TACI의 세포외 도메인 서열이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-28의 결실이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-29의 결실이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-30의 결실이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-31의 결실이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-32의 결실이다. 일부 구체예에서, N-말단 결실은 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-33의 결실이다.

[0170] [0174] 제공된 구체예 중 일부에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 TACI 세포외 도메인의 스톡 부분의 하나 이상의 잔기의 결실을 포함하는 ECD 부분이다. 일부 구체예에서, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 SEQ ID NO:122에 제시된 ECD 서열의 잔기에 대응하는 잔기 105에서 시작하여 아미노산 잔기 166까지 또는 이를 포함하는 하나 이상의 인접 C-말단 아미노산 잔기가 결여된 ECD 부분이다. 일부 구체예에서, ECD 서열의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 또는 62가 결실된다.

[0171] [0175] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 CRD1 및/또는 CRD2(예를 들어 CRD1 및 CRD2 또는 CRD2만) 및 스톡 서열의 세그먼트 또는 일부만을 포함하는 아미노산의 인접 서열을 갖는 ECD 부분을 함유한다. 적합한 스톡 세그먼트는 SEQ ID NO:122의 아미노산 잔기 105 내지 154의 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 스톡 세그먼트는 SEQ ID NO:122를 참조하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 105, 아미노산 잔기 105 내지 106, 아미노산 잔기 105 내지 107, 아미노산 잔기 105 내지 108, 아미노산 잔기 105 내지 109, 아미노산 잔기 105 내지 110, 아미노산 잔기 105 내지 111, 아미노산 잔기 105 내지 112, 아미노산 잔기 105 내지 113, 아미노산 잔기 105 내지 114, 아미노산 잔기 105 내지 115, 아미노산 잔기 105 내지 116, 아미노산 잔기 105 내지 117, 아미노산 잔기 105 내지 118, 아미노산 잔기 105 내지 119, 아미노산 잔기 105 내지 120, 아미노산 잔기 105 내지 121, 아미노산 잔기 105 내지 122, 아미노산 잔기 105 내지 123, 아미노산 잔기 105 내지 124, 아미노산 잔기 105 내지 125, 아미노산 잔기 105 내지 126, 아미노산 잔기 105 내지 127, 아미노산 잔기 105 내지 128, 아미노산 잔기 105 내지 129, 아미노산 잔기 105 내지 130, 아미노산 잔기 105 내지 131, 아미노산 잔기 105 내지 132, 아미노산 잔기 105 내지 133, 아미노산 잔기 105 내지 134, 아미노산 잔기 105 내지 135, 아미노산 잔기 105 내지 136, 아미노산 잔기 105 내지 137, 아미노산 잔기 105 내지 138, 아미노산 잔기 105 내지 139, 아미노산 잔기 105 내지 140, 아미노산 잔기 105 내지 141, 아미노산 잔기 105 내지 142, 아미노산 잔기 105 내지 143, 아미노산 잔기 105 내지 144, 아미노산 잔기 105 내지 145, 아미노산 잔기 105 내지 146, 아미노산 잔기 105 내지 147, 아미노산 잔기 105 내지 148, 아미노산 잔기 105 내지 149, 아미노산 잔기 105 내지 150, 아미노산 잔기 105 내지 151, 아미노산 잔기 105 내지 152, 아미노산 잔기 105 내지 153, 및 아미노산 잔기 105 내지 154.

[0172] [0176] 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열은 하나 이상의 잠재적 푸린 절단 부위가 없거나 돌연변이되어 있다. 일부 경우에, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 ECD 또는 위치 119의 아르기닌 잔기가 돌연변이된, 예를 들어 R119G인 부분이다. 일부 경우에, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 ECD 또는 위치

121의 글루타민 잔기가 돌연변이된, 예를 들어 Q121P인 부분이다. 일부 경우에, 참조(예를 들어 비변형) TACI 서열은 ECD 또는 위치 122의 아르기닌 잔기가 돌연변이된, 예를 들어 R122Q인 부분이다.

[0173] [0177] 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 국제 PCT 공개 번호 WO2000/067034, WO2002/094852 또는 WO2008/154814에 기재된 바와 같은 TACI ECD 서열이다.

[0174] [0178] 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 SEQ ID NO:131에 제시된 서열을 갖거나 이로 구성된 TACI ECD 서열이다.

[0175] **TACI ECD(CRD1/CRD2): SEQ ID NO: 131**

[0176] SRVDQEER FPQGLWTGVA MRSCPPEQYW DPLLGTCMSCKTICNHQSQR TCAAFCSRSL SCRKEQGKFYD HLLRDCISCA
SICGQHPKQCAIFYFCENKLRS PVNLPEEL

[0177] [0179] 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 SEQ ID NO:130에 제시된 서열을 갖거나 이로 구성된 TACI ECD 서열이다.

[0178] **TACI ECD(CRD1/CRD2): SEQ ID NO: 130**

[0179] AMRSCPPEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQR TCAAFCSRSL SCRKEQGKFYD HLLRDCISCA SICGQHPKQCAIFYFCENKLRS

[0180] [0180] 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 SEQ ID NO:1에 제시된 서열(SEQ ID NO:36에 제시된 뉴클레오타이드의 서열에 의해 인코딩됨)을 갖거나 이로 구성된 TACI ECD 서열이다.

[0181] **TACI ECD(CRD1/CRD2): SEQ ID NO:1**

[0182] VAMRSCPPEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQR TCAAFCSRSL SCRKEQGKFYD HLLRDCISCA SICGQHPKQCAIFYFCENKLRS

[0183] [0181] 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 오직 CRD2 서열로만 본질적으로 구성되고 CRD1의 전체 서열 및 실질적으로 모든 스톡 영역에서 결실되거나 결여된 TACI의 세포외 도메인 영역이다. 이전 연구에서 스톡 영역의 잔기가 프로테아제 절단 부위를 포함할 수 있음을 보여주었지만, 동족 리간드에 대한 TACI의 충분한 발현 및/또는 결합 활성을 위해서는 적어도 CRD1 및 CRD2가 필요하다고 여겨졌다. 예를 들어, 국제 PCT 공개 번호 WO2002/094852는 CRD1 및 CRD2를 함유하지만 전체 아미노 말단 영역 및 스톡 영역의 부분 서열이 결실된 TACI 분자가 발현될 경우 감소된 단백질 분해를 나타냄을 입증하였다. 다른 연구는 CRD1 앞의 N-말단 영역의 적어도 일부가 그의 동족 리간드에 대한 TACI의 충분한 결합 활성에 필요하다는 것을 보여주었는데(예컨대, 국제 공개 No. WO2008/154814 참조), 여기서 TACI 세포외 영역의 잔기 13-118 또는 13-108이 발현 동안 TACI의 분해를 최소화하면서 생물학적 활성에 필요한 것으로 결정되었다. 놀랍게도, 스톡 부분의 작은 부분을 갖는 CRD2로만 본질적으로 구성된 TACI 세포외 영역이 CRD1 및 CRD2를 모두 함유하는 더 긴 TACI 분자와 비교하여 실질적으로 개선된 동족 결합 활성을 나타낸다는 것이 본원에서 밝혀졌다(예를 들어 실시예 3).

[0184] [0182] 예를 들어 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산의 서열과 관련하여, N-말단 영역 및 CRD1의 결실 및 TACI 세포외 도메인의 스톡 부분의 하나 이상의 잔기가 결실되고 CRD2를 함유하는 TACI 세포외 도메인(ECD) 영역의 일부인 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 면역조절 단백질(예컨대 TACI-Fc 융합 단백질)이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, CRD2를 함유하는 TACI 세포외 도메인의 일부는 서열 122에 제시된 잔기에 상응하는 아미노산 잔기 71-104를 포함한다. 제공된 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-66의 결실을 함유한다. 제공된 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-67의 결실을 함유한다. 제공된 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-68의 결실을 함유한다. 제공된 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-69의 결실을 함유한다. 제공된 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 잔기에 상응하는 N-말단 아미노산 잔기 1-70의 결실을 함유한다. 이러한 임의의 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID: 122에 제시된 ECD 서열의 잔기에 상응하는 잔기 105에서 시작하여 아미노산 잔기 166까지 또는 이를 포함하는 하나 이상의 인접 C-말단 아미노산 잔기가 결여되어 있다. 일부 구체예에서, ECD 서열의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 또는 62가 결실된다.

[0185] [0183] 일부 구체예에서, 본원에서 제공되는 면역조절 단백질(예를 들어, TACI-Fc 융합 단백질)은 CRD2(예를 들어, SEQ ID NO:122를 참조로 잔기 71-104)를 포함하지만, 예를 들어 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산의 서열과 관련하여, N-말단 영역 및 CRD1의 결실 및 TACI 세포외 도메인의 스톱크 부분의 하나 이상의 잔기가 결실된 TACI ECD의 아미노산의 인접 서열을 갖는 ECD 부분을 함유하는 서열을 갖는 TACI 폴리펩타이드를 갖는다. 예를 들어, TACI ECD 부분은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 잔기와 관련하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 67 내지 118, 아미노산 잔기 67 내지 117, 아미노산 잔기 67 내지 116, 아미노산 잔기 67 내지 115, 아미노산 잔기 67 내지 114, 아미노산 잔기 67 내지 113, 아미노산 잔기 67 내지 112, 아미노산 잔기 67 내지 111, 아미노산 잔기 67 내지 110, 아미노산 잔기 67 내지 109, 아미노산 잔기 67 내지 108, 아미노산 잔기 67 내지 107, 아미노산 잔기 67 내지 106, 아미노산 잔기 67 내지 105, 또는 아미노산 잔기 67 내지 104. 일부 예에서, TACI ECD 부분은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 잔기와 관련하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 68 내지 118, 아미노산 잔기 68 내지 117, 아미노산 잔기 68 내지 116, 아미노산 잔기 68 내지 115, 아미노산 잔기 68 내지 114, 아미노산 잔기 68 내지 113, 아미노산 잔기 68 내지 112, 아미노산 잔기 68 내지 111, 아미노산 잔기 68 내지 110, 아미노산 잔기 68 내지 109, 아미노산 잔기 68 내지 108, 아미노산 잔기 68 내지 107, 아미노산 잔기 68 내지 106, 아미노산 잔기 68 내지 105, 또는 아미노산 잔기 68 내지 104. 일부 예에서, TACI ECD 부분은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 잔기와 관련하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 69 내지 118, 아미노산 잔기 69 내지 117, 아미노산 잔기 69 내지 116, 아미노산 잔기 69 내지 115, 아미노산 잔기 69 내지 114, 아미노산 잔기 69 내지 113, 아미노산 잔기 69 내지 112, 아미노산 잔기 69 내지 111, 아미노산 잔기 69 내지 110, 아미노산 잔기 69 내지 109, 아미노산 잔기 69 내지 108, 아미노산 잔기 69 내지 107, 아미노산 잔기 69 내지 106, 아미노산 잔기 69 내지 105, 또는 아미노산 잔기 69 내지 104. 일부 예에서, TACI ECD 부분은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 잔기와 관련하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 70 내지 118, 아미노산 잔기 70 내지 117, 아미노산 잔기 70 내지 116, 아미노산 잔기 70 내지 115, 아미노산 잔기 70 내지 114, 아미노산 잔기 70 내지 113, 아미노산 잔기 70 내지 112, 아미노산 잔기 70 내지 111, 아미노산 잔기 70 내지 110, 아미노산 잔기 70 내지 109, 아미노산 잔기 70 내지 108, 아미노산 잔기 70 내지 107, 아미노산 잔기 70 내지 106, 아미노산 잔기 70 내지 105, 또는 아미노산 잔기 70 내지 104. 일부 예에서, TACI ECD 부분은 SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 잔기와 관련하여 다음으로 구성될 수 있다: 아미노산 잔기 71 내지 118, 아미노산 잔기 71 내지 117, 아미노산 잔기 71 내지 116, 아미노산 잔기 71 내지 115, 아미노산 잔기 71 내지 114, 아미노산 잔기 71 내지 113, 아미노산 잔기 71 내지 112, 아미노산 잔기 71 내지 111, 아미노산 잔기 71 내지 110, 아미노산 잔기 71 내지 109, 아미노산 잔기 71 내지 108, 아미노산 잔기 71 내지 107, 아미노산 잔기 71 내지 106, 아미노산 잔기 71 내지 105, 또는 아미노산 잔기 71 내지 104. 상기 TACI ECD 서열 중 어느 것이든 또한 본원에 제공된 면역조절 단백질에 따른 TACI 참조 서열일 수 있으며, 이러한 면역조절 단백질은 이러한 TACI 참조 서열과 비교하여 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예컨대 치환)에 의해 변형된 변이체 TACI 폴리펩타이드를 함유한다.

[0186] [0184] 특히, 본원에서 제공되는 TACI 폴리펩타이드 중에는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열(SEQ ID NO:48에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화됨)을 갖거나 이로 구성된 TACI ECD 서열이 있다. 일부 구체예에서, 참조 TACI 서열은 SEQ ID NO:13에 제시된 서열을 갖거나 이로 구성되며, 여기서 제공된 변이체 TACI 폴리펩타이드는 그러한 참조 TACI 서열과 비교하여 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 치환)에 의해 변형된다.

[0187] **TACI ECD 서열(CRD2): SEQ ID NO:13**

[0188] SLSCRKEQGKFYDHLRLDCISCASICGQHPKQCAIFCENKLRS

[0189] [0185] 제공된 TACI 폴리펩타이드 중에는 변이체 TACI 폴리펩타이드가 있다. 또한 제공된 변이체 TACI 폴리펩타이드를 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질과 같은 면역조절 단백질이 제공된다. 제공된 임의의 구체예 중 일부에서, 변이체 TACI 서열은 전술한 임의의 참조(예를 들어, 비변형) TACI 서열의 서열을 갖지만, 하나 이상의 아미노산 치환과 같은 하나 이상의 아미노산 변형을 추가로 함유한다. 특히, 적어도 하나의 친화도-변형 TD 도메인(예를 들어, CRD1 및/또는 CRD2) 또는 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드의 TD 도메인에 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 그의 특이적 결합 단편을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드가 본원에 제공되며, 따라서 이들 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 또는 BAFF 중 하나 또는 둘 다에 대해 변경된(예를 들어 증가된) 결합 활성 또는 친화도를 나타낸다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 예를 들어 고체상 ELISA 면역분석법, 유세포 분석 또는 Biacore 분석에 의해 결정된 바와 같이 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드 대조군 서열과

상이한 APRIL 및/또는 BAFF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 각 동족 결합 파트너에 대한 결합 친화도는 독립적이다. 즉, 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드에 비해 APRIL 및/또는 BAFF 중 하나 또는 둘다에 대해 증가된 결합 친화도를 갖고, APRIL 및/또는 BAFF 중 다른 하나에 대해서는 감소되거나 변경되지 않은 결합 친화도를 갖는다.

[0190] [0186] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기준(비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드에 비해 BAFF에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기준(비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드에 비해 APRIL에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기준(비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드에 비해 APRIL 및 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다. 동족 리간드 BAFF 및/또는 APRIL은 인간 단백질 또는 무린 단백질과 같은 포유동물 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, 동족 리간드 BAFF 및/또는 APRIL은 인간이다. 일부 구체예에서, APRIL 및/또는 BAFF에 대해 증가된 또는 더 큰 결합 친화도를 갖는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드 대조군에 비해 예컨대 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 또는 50%와 같은 약 5% 이상의 결합 친화도 증가를 가질 것이다. 일부 구체예에서, 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드에 비해 결합 친화도의 증가는 약 1.2배 초과, 약 1.5배 초과, 약 2배 초과, 약 3배 초과, 약 4배 초과이다. 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배, 약 20배, 약 30배, 약 40배 또는 약 50배 이상이다. 임의의 예에서, 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 함유하지 않는 것을 제외하고는 변이체 TACI 폴리펩타이드와 동일한 서열을 갖는다.

[0191] [0187] BAFF에 대한 임의의 상기 구체예의 평형 해리 상수(K_d)는 1×10^{-5} M, 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M 또는 1×10^{-11} M, 또는 1×10^{-12} M 미만일 수 있다. 일부 구체예에서, BAFF에 대한 임의의 전술한 구체예의 K_d 는 약 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M 또는 1×10^{-11} M, 또는 1×10^{-12} M 미만이다. 일부 구체예에서, BAFF에 대한 임의의 상기 구체예의 K_d 는 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-12} M이다. 일부 구체예에서, BAFF에 대한 임의의 상기 구체예의 K_d 는 약 1×10^{-9} M, 약 2×10^{-9} M, 약 4×10^{-9} M, 약 6×10^{-9} M, 약 8×10^{-9} M, 약 1×10^{-10} M, 약 2×10^{-10} M, 약 4×10^{-10} M, 약 6×10^{-10} M, 약 8×10^{-10} M, 약 1×10^{-11} M, 약 2×10^{-11} M, 약 4×10^{-11} M, 약 6×10^{-11} M, 약 8×10^{-11} M, 또는 약 1×10^{-12} M, 또는 이들 사이의 임의의 값이다. 일부 구체예에서, 제공된 구체예는 상기 기재된 바와 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드를 포함하고 BAFF에 대한 K_d 는 1.5배 이상, 예컨대 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상이다.

[0192] [0188] APRIL에 대한 임의의 상기 구체예의 평형 해리 상수(K_d)는 1×10^{-5} M, 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M 또는 1×10^{-11} M, 또는 1×10^{-12} M 미만일 수 있다. 일부 구체예에서, APRIL에 대한 임의의 전술한 구체예의 K_d 는 약 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M 또는 1×10^{-11} M, 또는 1×10^{-12} M 미만이다. 일부 구체예에서, APRIL에 대한 임의의 상기 구체예의 K_d 는 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-12} M이다. 일부 구체예에서, APRIL에 대한 임의의 상기 구체예의 K_d 는 약 1×10^{-9} M, 약 2×10^{-9} M, 약 4×10^{-9} M, 약 6×10^{-9} M, 약 8×10^{-9} M, 약 1×10^{-10} M, 약 2×10^{-10} M, 약 4×10^{-10} M, 약 6×10^{-10} M, 약 8×10^{-10} M, 약 1×10^{-11} M, 약 2×10^{-11} M, 약 4×10^{-11} M, 약 6×10^{-11} M, 약 8×10^{-11} M, 또는 약 1×10^{-12} M, 또는 이들 사이의 임의의 값이다. 일부 구체예에서, 제공된 구체예는 상기 기재된 바와 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드를 포함하고 APRIL에 대한 K_d 는 1.5배 이상, 예컨대 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상이다.

[0193] [0189] 야생형 또는 비변이체 TACI 서열이 반드시 본 명세서에 개시된 변이체 TACI 폴리펩타이드 EH는 이를 함유하는 면역조절 단백질의 제조를 위한 출발 조성물로서 사용될 필요는 없다. 그러므로, 변형, 예컨대 "치환"이라는 용어의 사용은 제공된 구체예가 변이체 TACI 폴리펩타이드의 특정 제조방법으로 한정됨을 시사하는 것은 아니다. 변이체 TACI 폴리펩타이드는 예를 들어, 드 노보 펩타이드 합성에 의해 만들어질 수 있고 따라서 그 변형, 예컨대 치환을 인코딩하기 위해 코돈을 변경시키는 의미의 변형 예컨대 "치환"이 반드시 요구되지 않는다. 이 원리는 아미노산 잔기의 "부가" 및 "결실" 등의 용어에도 적용되며 마찬가지로 특정 제조 방법을 시사하는 것이 아니다. 변이체 TACI 폴리펩타이드가 설계 또는 생성되는 수단은 어떤 특정한 방법으로 한정되지 않는다.

그러나 일부 구체예에서, 참조(야생형 또는 비변형) TACI 인코딩 핵산은 참조(야생형 또는 비변형) TACI 유전자 물질로부터 돌연변이되어 소망되는 특이적 결합 친화도 또는 기타 활성의 유도에 대해 스크리닝된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 임의의 수의 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스에서 이용 가능한 단백질 또는 핵산 서열을 이용하여 새롭게 합성된 다음 스크리닝된다. National Center for Biotechnology Information은 그러한 정보를 제공하며, 그의 웹 사이트는 이전에 논의된 UniProtKB 데이터베이스와 마찬가지로 인터넷을 통해 공개적으로 액세스할 수 있다.

[0194] [0190] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서의 전 개시를 통해 나타난 바와 같이, 변이체 TACI 폴리펩타이드의 아미노산 변형(들)은 SEQ ID NO:122에 제시된 비변형 ECD 서열의 위치 넘버링에 상응하는 아미노산 위치 번호에 의해 지정된다. 참조 서열(예컨대, SEQ ID NO: 1 또는 13)을 SEQ ID NO:122과 정렬시키는 등에 의해, 그의 TD 도메인 (예컨대 CRD1 및/또는 CRD2)을 함유하는 그의 단편을 비롯하여, TACI 폴리펩타이드에서의 예컨대 아미노산 치환과 같은 변형에 상응하는 위치를 동정하는 것은 통상의 기술자의 기술 수준 범위 내이다. 대응하는 잔기들을 식별하는 정렬례를 도 9에 도시하였다. 본 명세서 전반에 걸쳐 변형 목록에서, 아미노산 위치는 중간에, 대응하는 레퍼런스(예컨대 비변형 또는 야생형) 아미노산은 그 번호 앞에 그리고 동정된 변이체 아미노산 치환은 그 번호 뒤에 위치한다. 만일 변형이 해당 위치의 결실이면 "del"로 표시되고 변형이 그 위치에서의 삽입이면 "ins"로 표시된다. 일부 경우에서, 삽입의 경우 가운데에 아미노산 위치가 표시되고, 그 번호 전후로 대응하는 아미노산 목록을 나타내며 동정된 변이체 아미노산 삽입은 비변형(예컨대 야생형) 아미노산 다음에 나타낸다.

[0195] [0191] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 치환을 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 TACI 서열에서 갖는다. 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 레퍼런스(예컨대 비변형) 또는 야생형 TACI 서열의 엑토도메인(세포외 도메인)에서 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 CRD1 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환은 CRD2 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에 존재한다. 변이체 TACI 폴리펩타이드의 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환의 일부는 CRD1 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서, 그리고 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 치환의 일부는 CRD2 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 일어난다.

[0196] [0192] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 서열에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환을 갖는다. 변형, 예를 들어 치환은 CRD1 도메인 또는 CRD2 도메인에 있을 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 서열의 CRD1 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 서열의 CRD2 도메인 또는 그의 특이적 결합 단편에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산 치환을 갖는다.

[0197] [0193] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 참조(예를 들어, 비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드 또는 CRD1 및/또는 CRD2 도메인을 포함하는 그의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 CRD1 도메인을 함유하고, 예를 들어 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:122의 아미노산 34-66으로 제시된 서열을 함유한다. 경우에 따라 CRD1 도메인은 특정 결합 단편에서 유일한 전체 CRD 도메인이다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 CRD2 도메인이거나 이를 함유하며, 예를 들어 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:122의 아미노산 71-104로 제시된 서열을 함유한다. 경우에 따라 CRD2 도메인은 특정 결합 단편에서 유일한 전체 CRD 도메인이다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인이거나 이를 함유하며, 예를 들어 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:122의 아미노산 34-104를 함유한다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 스토크 도메인의 인접 부분을 함유하며, 예를 들어 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:122의 아미노산 105-165의 인접 부분을 함유한다. 임의의 구체예 중 일부에서, SEQ ID NO:122의 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:122에 제시된 전장 ECD보다 작다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:1에 제시된다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO:13에 제시된다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO: 130에 제시된다. 일부 구체예에서, 특이적 결합 단편은 SEQ ID NO: 131에 제시된다.

[0198] [0194] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 예를 들어 SEQ ID NO: 1, 13 또는 122의 아미노산 서열과 같은, 참조(예를 들어,

비변형 또는 야생형) TACI 폴리펩타이드 또는 이의 특이적 결합 단편에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.

- [0199] [0195] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 122의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0200] [0196] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0201] [0197] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0202] [0198] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 130의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0203] [0199] 일부 구체예에서, 기재된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하는 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 131의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0204] [0200] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드 또는 그의 특이적 결합 단편에서, 예를 들어 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103에 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 아미노산 변형,의 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어 W40R, Q59R, R60G, T61P, E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 도메인 또는 CRD2 도메인을 포함하고, 예를 들어 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 1 또는 SEQ ID NO: 122에 제시된다.
- [0205] [0201] 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 CRD2 도메인에만 있다.
- [0206] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드 또는 그의 특이적 결합 단편에서, 예를 들어 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103에 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 아미노산 변형,의 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어 E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y 또는 이의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, CRD 도메인 중에서 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD2 도메인만을 포함하고 CRD1 도메인은 결여되어 있다. 예를 들어 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시되어 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 CRD2 도메인을 포함하지만 CRD1 도메인이 결여된 TACI 폴리펩타이드의 ECD 서열의 일부를 포함한다.
- [0207] [0202] 보존적 아미노산 변형, 예컨대 치환은 야생형 또는 비변형 아미노산 이외의 치환된 아미노산과 동일한 클래스의 아미노산에 속하는 임의의 아미노산이다. 아미노산 클래스로는 지방족 (글리신, 알라닌, 발린, 류신, 및 이소류신), 히드록실 또는 황-함유 (세린, 시스테인, 트레오닌, 및 메티오닌), 시클릭 (프롤린), 방향족 (페닐알라닌, 티로신, 트립토판), 염기성 (히스티딘, 리신, 및 아르기닌), 및 산성/아미드 (아스파테이트, 글루타메이트, 아스파라긴, 및 글루타민)을 들 수 있다.
- [0208] [0203] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 75에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 75에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 치환된 아미노산은 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 상이한 산성 아미노산 또는 아미드와 같은 산성 아미노산 또는 아미드이다. 일부 구체예에서, 위치 75

에서 치환된 아미노산은 글루탐산(Glu, E)이다. 일부 구체예에서, 위치 75에서 치환된 아미노산은 아스파르트산(Asp, D)이다. 일부 구체예에서, 위치 75에서 치환된 아미노산은 아스파라긴(Asn, N)이다. 일부 구체예에서, 위치 75에서 치환된 아미노산은 글루타민(Gln, Q)이다.

[0209] [0204] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 77에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 77에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 위치 77에서 치환된 아미노산은 산성 아미노산 또는 아미드이다. 일부 구체예에서, 위치 77에서 치환된 아미노산은 글루탐산(Glu, E)이다. 일부 구체예에서, 위치 77에서 치환된 아미노산은 아스파르트산(Asp, D)이다. 일부 구체예에서, 위치 77에서 치환된 아미노산은 아스파라긴(Asn, N)이다. 일부 구체예에서, 위치 77에서 치환된 아미노산은 글루타민(Gln, Q)이다.

[0210] [0205] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 78에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 78에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 위치 78의 치환된 아미노산은 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 상이한 방향족 아미노산과 같은 방향족 아미노산이다. 일부 구체예에서, 위치 78에서 치환된 아미노산은 페닐알라닌(Phe, F)이다. 일부 구체예에서, 위치 78에서 치환된 아미노산은 티로신(Tyr, Y)이다. 일부 구체예에서, 위치 78에서 치환된 아미노산은 트립토판(Trp, W)이다.

[0211] [0206] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 84에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 84에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 위치 84에서 치환된 아미노산은 산성 아미노산 또는 아미드이다. 일부 구체예에서, 위치 84에서 치환된 아미노산은 글루탐산(Glu, E)이다. 일부 구체예에서, 위치 84에서 치환된 아미노산은 아스파르트산(Asp, D)이다. 일부 구체예에서, 위치 84에서 치환된 아미노산은 아스파라긴(Asn, N)이다. 일부 구체예에서, 위치 84에서 치환된 아미노산은 글루타민(Gln, Q)이다.

[0212] [0207] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 101에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 101에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 위치 101의 치환된 아미노산은 산성 아미노산 또는 아미드이다. 일부 구체예에서, 위치 101에서 치환된 아미노산은 글루탐산(Glu, E)이다. 일부 구체예에서, 위치 101에서 치환된 아미노산은 아스파라긴산(Asp, D)이다. 일부 구체예에서, 위치 101에서 치환된 아미노산은 아스파라긴(Asn, N)이다. 일부 구체예에서, 위치 101에서 치환된 아미노산은 글루타민(Gln, Q)이다.

[0213] [0208] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122의 넘버링을 참조로 위치 102에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 102에서의 아미노산 치환은 아미노산 치환을 함유하지 않는 참조(예를 들어, 야생형 또는 비변형) TACI 폴리펩타이드와 비교하여 BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합을 부여한다. 일부 구체예에서, 위치 102의 치환된 아미노산은 산성 아미노산 또는 아미드이다. 일부 구체예에서, 위치 102에서 치환된 아미노산은 글루탐산(Glu, E)이다. 일부 구체예에서, 위치 102에서의 치환된 아미노산은 아스파라긴산(Asp, D)이다. 일부 구체예에서, 위치 102에서 치환된 아미노산은 아스파라긴(Asn, N)이다. 일부 구체예에서, 위치 102에서 치환된 아미노산은 글루타민(Gln, Q)이다.

[0214] [0209] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 E74V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 Q75E를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 K77E를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 F78Y를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 Y79F를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 L82H를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 L82P를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 R84G를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 R84L을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 R84Q를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 D85V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도

하나의 아미노산 치환 C86Y를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 A101D를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 적어도 하나의 아미노산 치환 Y102D를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 전술한 것 중 임의의 2개 이상의 아미노산 치환을 2개 이상 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 전술한 것 중 임의의 것의 보존적 아미노산 치환인 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.

[0215] [0210] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 E74V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 Q75E를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 K77E를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 F78Y를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 Y79F를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 L82H를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 L82P를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 R84G를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 R84L를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 R84Q를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 D85V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 C86Y를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 A102D를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 Y102D를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 전술한 것 중 임의의 2개 이상의 아미노산 치환을 2개 이상 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 전술한 것 중 임의의 것의 보존적 아미노산 치환인 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.

[0216] [0211] 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 D85E/K98T이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 I87L/K98T이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 R60G/Q75E/L82P이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 R60G/C86Y이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 W40R/L82P/F103Y이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 W40R/Q59R/T61P/K98T이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 L82P/I87L이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 G76S/P97S이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/R84L/F103Y이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 Y79F/Q99E이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 L83S/F103S이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/R84Q이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/A101D이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 Q75E/R84Q이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 Q75R/R84G/I92V이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/A101D/Y102D이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 R84Q/S88N/A101D이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 R84Q/F103V이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 K77E/Q95R/A101D이다. 일부 구체예에서 아미노산 치환은 I87M/A101D이다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.

[0217] [0212] 임의의 구체예의 일부에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 Q75E, K77E, F78Y, R84G, R84Q, A101D 또는 Y102D, 또는 이의 임의의 조합으로부터의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 하나를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 2개를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 3개를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 4개를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 5개를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이

체 TACI 폴리펩타이드는 상기 아미노산 치환 중 6개를 함유한다.

- [0218] [0213] 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/K77E를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/F78Y를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/A101D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/Y102D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F77E/F78Y를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/R84Q를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/A101D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/Y102D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/R84Q를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/A101D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 F78Y/Y102D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84Q/A101D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R84Q/Y102D를 포함한다. 임의의 구체에 중 일부에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 A101D/Y102D를 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:130 또는 SEQ ID NO: 131에 제시된 서열에서와 같이 기재된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다.
- [0219] [0214] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환(들) R84G, A101D, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, K77E/A101D/Y102D, R84Q, K77E, A101D, Q75E, K77E/F78Y/R84Q, F78Y, F78Y/R84Q, F78Y/A101D, F78Y/Y102D, 또는 K77E/Y102D를 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:130 또는 SEQ IDNO: 131에 제시된 서열에서와 같이 기재된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다.
- [0220] [0215] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 K77E 및 F78Y(K77E/F78Y)를 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.
- [0221] [0216] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 K77E 및 Y102D(K77E/Y102D)를 포함한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.
- [0222] [0217] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 F78Y 및 Y102D(F78Y/Y012D)를 함유한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.
- [0223] [0218] 일부 구체예에서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 K77E, F78Y 및 Y102D(K77E/F78Y/Y102D)를 함유한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.
- [0224] [0219] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 아미노산 치환 Q75E/R84Q를 함유한다. 제공된 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 기술된 바와 같은 임의의 참조 TACI 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 13에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은

SEQ ID NO: 130에 제시된 참조 TACI 서열에 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 131에 제시된 참조 TACI 서열에 있다.

[0225] [0220] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 돌연변이 중 임의의 것을 포함한다. 표 1은 또한 참조(예를 들어, 비변형) TACI 폴리펩타이드의 SEQ ID NO를 참조하여 예시적인 서열 및 예시적인 변이체 TACI 폴리펩타이드를 제공한다. 나타난 바와 같이, 주어진 도메인에 상응하는 정확한 유전자좌 또는 잔기는 도메인을 식별하거나 분류하는 데 사용되는 방법에 따라 달라질 수 있다. 또한, 일부 경우에, 주어진 도메인(예컨대 CRD)의 인접한 N- 및/또는 C-말단 아미노산도 변이체 TACI 폴리펩타이드의 서열에 포함될 수 있으며, 예를 들어 발현될 때 도메인의 적절한 폴딩을 보장한다. 따라서, 표 1의 SEQ ID NOS의 예시는 제한적인 것으로 해석되지 않는 것으로 이해된다. 예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드의 ECD 도메인 또는 CRD1/CRD2 또는 CRD2만을 포함하는 이의 일부와 같은 특정 도메인은 각각의 SEQ ID NO.에 제시된 아미노산 서열보다 몇 개의 아미노산, 예를 들어 1-10개, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산이 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0226] [0221] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 돌연변이(아미노산 치환) 중 임의의 것을 포함한다. 일부 예에서, 돌연변이(아미노산 치환)는 SEQ ID NO: 122에 제시된 아미노산 서열을 함유하는 참조 TACI에서 이루어진다. 일부 예에서 돌연변이(아미노산 치환)는 예를 들어 SEQ ID NO: 1에 제시된 TACI의 CRD1 및 CRD2 도메인을 포함하는 참조 TACI로 만들어진다. 일부 예에서 돌연변이(아미노산 치환)은 예를 들어 SEQ ID NO: 13에 제시된 바와 같이 CRD2를 유지하기 위해 N-말단 및 C-말단 아미노산 잔기의 결실에 의해 추가로 절단되는 참조 TACI에서 이루어진다.

[0227] [0222] "치환" 또는 "돌연변이"와 같은 용어 "변형"의 사용은 본 구체예가 면역조절 단백질을 만드는 특정 방법으로 국한된다는 것을 의미하지 않는다. 변이체 TACI 폴리펩타이드는 예를 들어 드노보 펩타이드 합성에 의해 만들어질 수 있으므로 변형, 예를 들어 치환을 암호화하기 위해 코돈을 변경한다는 의미에서 "치환"과 같은 변형이 반드시 필요한 것은 아니다. 이 원칙은 또한 마찬가지로 특정 제조 방법을 의미하지 않는 아미노산 잔기의 "추가" 및 "결실"이라는 용어에도 적용된다. vTD를 설계하거나 생성하는 방법은 특정 방법으로 제한되지 않는다. 그러나 일부 구체예에서, 야생형 또는 비변형 TD 암호화 핵산은 야생형 또는 비변형 TD 유전 물질로부터 돌연변이되고 원하는 특이적 결합 활성, 예를 들어 결합 친화도 및/또는 NF- κ B 변조 또는 기타 기능적 활성 여부에 대해 스크리닝된다. 일부 구체예에서, vTD는 공개적으로 이용 가능한 임의의 수의 데이터베이스에서 이용 가능한 단백질 또는 핵산 서열을 이용하여 드노보 합성된 다음 후속적으로 스크리닝된다. National Center for Biotechnology Information은 그러한 정보를 제공하며 그 웹사이트는 UniProtKB 데이터베이스와 마찬가지로 인터넷을 통해 공개적으로 액세스할 수 있다.

[0228] [0223] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI 폴리펩타이드와 같은, CRD1 및 CRD2를 함유하는 세포외 도메인(ECD) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94%, 적어도 약 95% 동일성, 예컨대 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 유지한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나의 특이적 결합 단편을 포함하고, 여기서 특이적 결합 단편은 BAFF, APRIL 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하며, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 포함하는 인접한 서열을 포함한다.

[0229] [0224] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI 세포외 도메인(ECD) 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 유지한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나의 특이적 결합 단편으로 구성되거나 본질적으로 구성되며, 여기서 특이적 결합 단편은 BAFF, APRIL 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체에 결합하고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 포함하는 인접 서열을 포함한다.

- [0230] [0225] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI 폴리펩타이드와 같은 참조 TACI 폴리펩타이드의 CRD2를 함유하지만 CRD1은 결여된 세포외 도메인(ECD) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에는 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예컨대 치환(들)을 유지한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 12014-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나의 특이적 결합 단편으로 구성되거나 본질적으로 구성되며, 여기서 특이적 결합 단편은 BAFF, APRIL 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 포함하는 인접 서열을 포함한다.
- [0231] [0226] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 폴리펩타이드 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 유지한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나의 특이적 결합 단편으로 구성되거나 본질적으로 구성되며, 여기서 특이적 결합 단편은 BAFF, APRIL 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하고, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 포함하는 인접 서열을 포함한다.
- [0232] [0227] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:20에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:20에 제시된 서열로 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:20에 제시된 서열로 구성된다.
- [0233] [0228] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:26에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:26에 제시된 서열로 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:26에 제시된 서열로 구성된다.
- [0234] [0229] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 제시된 서열로 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 제시된 서열로 구성된다.
- [0235] [0230] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:107에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:107에 제시된 서열로 본질적으로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:107에 제시된 서열로 구성된다.
- [0236] [0231] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 37-47, 56 또는 57 중 어느 하나에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 37-47, 56 또는 57 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 예컨대 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩되며, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 유지한다. 또한 SEQ ID NOS: 37-47, 56 또는 57 중 어느 하나에 제시된 서열 또는 SEQ ID NOS: 37-47, 56 또는 57 중 어느 하나에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내는 서열을 함유하는 핵산이 본원에서 제공된다.
- [0237] [0232] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 49-55 또는 58-70 중 어느 하나에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 49-55 또는 58-70 중 어느 하나에 대해 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 91% 동일성, 적어도 약 92% 동일성, 적어도 약 93% 동일성, 적어도 약 94% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 예컨대 적어도 약 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성 또는 99% 동일성을 나타내는 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩되며, 참조(예컨대 비변형 또는 야생형) TACI에 존재하지 않는 아미노산 변형(들), 예를 들어 치환(들)을 유지한다. 또한 SEQ ID NOS: 49-55 또는 58-70

중 어느 하나에 제시된 서열 또는 SEQ ID NOS: 49-55 또는 58-70 중 어느 하나에 대해 적어도 90% 동일성, 적어도 91% 동일성, 적어도 92% 동일성, 적어도 93% 동일성, 적어도 94% 동일성, 적어도 95% 동일성, 예컨대 적어도 96% 동일성, 97% 동일성, 98% 동일성, 또는 99% 동일성을 나타내는 서열을 함유하는 핵산이 본원에서 제공된다.

표 1: 예시적인 변이체 TACI					
이름	돌연변이	ECD(CRD1/CRD2)		ECD(CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
1 (WT) TACI CRD1/CRD2 13(WT) TACI CRD2	야생형	1	36	13	48
2 TACI CRD1/CRD2 92 TACI CRD2	L82P	2	37	92	
3 TACI CRD1/CRD2 93 TACI CRD2	D85E, K98T	3	38	93	
4 TACI CRD1/CRD2 94 TACI CRD2	I87L, K98T	4	39	94	
5 TACI CRD1/CRD2	R60G, Q75E, L82P	5	40		
6 TACI CRD1/CRD2	R60G, C86Y	6	41		
7 TACI CRD1/CRD2 95 TACI CRD2	A101D	7	42	95	
8 TACI CRD1/CRD2 96 TACI CRD2	C86Y	8	43	96	
9 TACI CRD1/CRD2	W40R, L82P, F103Y	9	44		
10 TACI CRD1/CRD2	W40R, Q59R, T61P, K98T	10	45		
11 TACI CRD1/CRD2 97 TACI CRD2	L82P, I87L	11	46	97	
12 TACI CRD1/CRD2 98 TACI CRD2	G76S, P97S	12	47	98	
101 TACI CRD1/CRD2 14 TACI CRD2	D85V	101		14	49
102 TACI CRD1/CRD2 15 TACI CRD2	E74V	102		15	50
103 TACI CRD1/CRD2 16 TACI CRD2	R84L	103		16	51
104 TACI CRD1/CRD2 17 TACI CRD2	K77E, R84L, F103Y	104		17	52
105 TACI CRD1/CRD2 18 TACI CRD2	Y79F, Q99E	105		18	53
106 TACI CRD1/CRD2 19TACI CRD2	Y79F	106		19	54
107 TACI CRD1/CRD2 20 TACI CRD2	R84G	107		20	55
21 TACI CRD1/CRD2 99 TACI CRD2	L83S, F103S	21	56	99	
22 TACI CRD1/CRD2 100 TACI CRD2	L82H	22	57	100	
108 TACI CRD1/CRD2 23 TACI CRD2	A101D	108		23	58

[0238]

표 1: 예시적인 변이체 TACI					
이름	돌연변이	ECD(CRD1/CRD2)		ECD(CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
109 TACI CRD1/CRD2 24 TACI CRD2	K77E, R84Q	109		24	59
110 TACI CRD1/CRD2 25 TACI CRD2	K77E, A101D	110		25	60
111 TACI CRD1/CRD2 26 TACI CRD2	K77E, F78Y, Y102D	111		26	61
112 TACI CRD1/CRD2 27 TACI CRD2	Q75E, R84Q	112		27	62
113 TACI CRD1/CRD2 28 TACI CRD2	Q75R, R84G, I92V	113		28	63
114 TACI CRD1/CRD2 29 TACI CRD2	K77E, A101D, Y102D	114		29	64
115 TACI CRD1/CRD2 30 TACI CRD2	R84Q	115		30	65
116 TACI CRD1/CRD2 31 TACI CRD2	R84Q, S88N, A101D	116		31	66
117 TACI CRD1/CRD2 32 TACI CRD2	K77E	117		32	67
118 TACI CRD1/CRD2 33 TACI CRD2	R84Q, F103V	118		33	68
119 TACI CRD1/CRD2 34 TACI CRD2	K77E, Q95R, A101D	119		34	69
120 TACI CRD1/CRD2 35 TACI CRD2	I87M, A101D	120		35	70
177 TACI CRD2	Q75E			177	
178 TACI CRD2	Q75E, K77E			178	
179 TACI CRD2	Q75E, F78Y			179	
180 TACI CRD2	Q75E, A101D			180	
181 TACI CRD2	Q75E, Y102D			181	
182 TACI CRD2	K77E, F78Y, R84Q			182	
183 TACI CRD2	F78Y			183	
184 TACI CRD2	F78Y, R84Q			184	
185 TACI CRD2	F78Y, A101D			185	
186 TACI CRD2	F78Y, Y102D			186	

[0239]

표 1: 예시적인 변이체 TACI

이름	돌연변이	ECD(CRD1/CRD2)		ECD(CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
187 TACI CRD2	R84Q, A101D			187	
188 TACI CRD2	R84Q, Y102D			188	
189 TACI CRD2	A101D, Y102D			189	
190 TACI CRD2	Y102D			190	
191 TACI CRD2	K77E, F78Y			191	
192 TACI CRD2	K77E, Y102D			192	

[0240]

[0241]

[0233] 일부 구체예에서, 또한 본원은 임의의 상기 TACI ECD 서열이 본원에 기재된 임의의 다량체화 도메인에 연결되거나 융합된 TACI ECD 융합 서열을 제공한다.

[0242]

[0234] 면역조절 단백질의 2개 이상의 폴리펩타이드의 상호작용은 자체적으로 상호작용하여 안정한 구조를 형성할 수 있는 임의의 모이어티 또는 다른 폴리펩타이드에 대한 직접적 또는 간접적 연결에 의해 촉진될 수 있다. 예를 들어, 별도의 암호화된 폴리펩타이드 사슬은 다량체화에 의해 연결될 수 있으며, 여기서 폴리펩타이드의 다량체화는 다량체화 도메인에 의해 매개된다. 전형적으로, 다량체화 도메인은 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이의 안정한 단백질-단백질 상호작용의 형성을 제공한다.

[0243]

[0235] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 2개 이상의 개별 폴리펩타이드는 이량체, 삼량체, 사량체 또는 오량체 분자로서 결합되는 것과 같은 다량체화에 의해 결합될 수 있다. 경우에 따라 개별 폴리펩타이드들은 동일한다. 예를 들어, 삼량체 분자는 동일한 개별 폴리펩타이드의 3개 카피로부터 형성될 수 있다. 다른 예에서, 사량체 분자는 동일한 개별 폴리펩타이드의 4개 카피로부터 생성된다. 추가 예에서, 펜타머 분자는 동일한 개별 폴리펩타이드의 5개 카피로부터 생성된다. 다량체화 도메인은 폴리펩타이드 사슬의 이량체화, 삼량체화, 사량체화 또는 오량체화를 용이하게 하는 것일 수 있다.

[0244]

[0236] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 다량체, 예를 들어 이량체를 형성한다. 일부 구체예에서, 이량체는 면역조절 단백질의 2개의 폴리펩타이드가 동일한 동종이량체이다. 일부 구체예에서, 이량체는 면역조절 단백질의 2개의 폴리펩타이드가 상이한 이종이량체이다.

[0245]

[0237] 일부 구체예에서, 다량체화 도메인은 안정한 단백질-단백질 상호작용을 형성할 수 있는 것이면 어느 것이든 무방하다. 다량체화 도메인은 면역글로불린 서열 (예를 들어, Fc 도메인; 국제특허공개번호 WO 93/10151 및 WO 2005/063816 미국; 미국 공개 번호 2006/0024298; 미국 특허번호 5,457,035 참조); 류신 지퍼 (예컨대 핵 형질전환 단백질 fos 및 jun 또는 프로토-종양 유전자 c-myc 또는 질소의 일반 체어 (GCN4)로부터)(예컨대, Busch 및 Sassone-Corsi (1990) Trends Genetics, 6:36-40; Gentz et al., (1989) Science, 243:1695-1699); 소수성 영역; 친수성 영역; 또는 동종다량체 또는 이종다량체의 키메라 분자들 간에 분자간 다이설파이드 결합을 형성하는 유리 티올을 통해 상호작용할 수 있다. 이에 더해, 다량체화 도메인은 예를 들어, 미국특허 No. 5,731,168; 국제특허공개 Nos. WO 98/50431 및 WO 2005/063816; Ridgway et al. (1996) Protein Engineering, 9:617-621에 설명된 바와 같은, 홀(hole)을 포함하는 아미노산 서열에 상보적인 돌기 (protuberance)를 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 다량체화 영역은 입체 상호작용이 안정한 상호작용을 촉진할 뿐만 아니라 키메라 단량체의 혼합물로부터 동종이량체에 비해 이종이량체의 형성을 더 촉진하도록 조작될 수 있다. 일반적으로, 돌기는 제1 폴리펩타이드의 계면으로부터 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 만들어진다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 돌기와 동일하거나 유사한 크기의 보상 공동을 제2 폴리펩타이드의 계면 상에 선택적으로 생성한다. 예시적인 다량체화 도메인에 대해 이하에 설명한다.

[0246]

[0238] TACI 폴리펩타이드 서열(예컨대 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)은 키메라 폴리펩타이드를 형성하기 위해 임의의 위치에, 그러나 전형적으로는 이의 N- 또는 C- 말단을 통해 다량체화 도메인의 N- 또는 C- 말단에 결합될 수 있다. 결합은 직접적이거나 링커를 통한 간접적인 것일 수 있다. 또한, 키메라 폴리펩타이드는 융합 단

백질 일 수 있거나, 또는 공유 또는 비공유 상호작용을 통한 것과 같은 화학적 결합에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 다량체화 도메인을 함유하는 키메라 폴리펩타이드를 제조할 때, 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열을 포함하는 임의의 기재된 TACI ECD와 같은 TACI 폴리펩타이드 서열의 전부 또는 일부를 코딩하는 핵산은 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열의 전부 또는 일부를 인코딩하는 핵산은 다량체화 도메인 서열을 인코딩하는 핵산에 직접적으로 또는 간접적으로 또는 임의로 링커 도메인을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 작제물은 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열의 N-말단이 다량체화 도메인의 N- 또는 C-말단에 결합된 키메라 단백질을 인코딩할 수 있다.

- [0247] [0239] 폴리펩타이드 다량체는 동일하거나 상이한 TACI 폴리펩타이드 서열 중 2개(예를 들어, 동일하거나 상이한 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열 중 2개)를 다량체화 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결함으로써 생성된 2개의 키메라 단백질을 함유한다. 일부 예에서, 다량체화 도메인이 폴리펩타이드인 경우, TACI 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열) 및 다량체화 도메인을 암호화하는 유전자 융합이 적절한 발현 벡터에 삽입된다. 생성된 키메라 또는 융합 단백질은 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포에서 발현될 수 있고, 다량체화 도메인이 상호작용하여 다가 폴리펩타이드를 형성하는 다량체로 조립될 수 있다. TACI 폴리펩타이드(예컨대 변이체 TACI 폴리펩타이드)에 대한 다량체화 도메인의 화학적 결합은 이중작용성 링커를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0248] [0240] 융합 단백질과 같은 생성된 키메라 폴리펩타이드 및 이로부터 생성된 다량체는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에 대한 친화성 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 상이한 폴리펩타이드를 인코딩하는 2 개의 핵산 분자가 세포로 형질전환되는 경우, 동종이량체 및 이종이량체의 형성이 일어날 것이다. 이종이량체 형성이 동종이량체 형성보다 우선하도록 발현 조건을 조정할 수 있다.
- [0249] [0241] 일부 구체예에서, 다량체화 도메인은 면역글로불린의 Fc 영역이다.
- [0250] [0242] 일부 구체예에서, 다량체화 도메인은 면역글로불린(예컨대 IgG1) Fc 영역이고, 여기에서 융합 단백질은 (1) 임의의 제공된 TACI ECD 서열을 함유하거나 이들로 구성된 TACI 서열; 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 TACI-Fc이다. 따라서, 제공되는 구체예 중에는 (1) 임의의 상기 기술된 TACI ECD 폴리펩타이드 서열, 예컨대 변이체 TACI 폴리펩타이드를 함유하거나 이들로 구성된 TACI 서열; 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질이 있다.
- [0251] [0243] 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) SEQ ID NO:13에 제시된 서열을 포함하는 TACI ECD 서열, 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 TACI-Fc 융합 서열이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 TACI ECD 서열, 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 TACI-Fc 융합 서열이 제공된다.
- [0252] [0244] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합체는 임의의 상기 기재된 변이체 TACI 폴리펩타이드 및 면역글로불린 Fc 영역을 함유하거나 이들로 구성된 변이체 TACI-Fc 융합체이다.
- [0253] [0245] 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) CRD1 및 CRD2를 함유하는 TACI ECD 서열, 예를 들어 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열을 함유하는 TACI 서열 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합체 서열이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) CRD1 및 CRD2를 함유하는 TACI ECD 서열, 예를 들어 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 TACI 서열 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합체가 제공된다.
- [0254] [0246] 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) CRD2를 함유하지만 CRD1 도메인이 결여된 TACI ECD 서열, 예를 들어 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열을 함유하는 TACI 서열 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합체 서열이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 따라 (1) CRD2를 함유하지만 CRD1 도메인이 결여된 TACI ECD 서열, 예를 들어 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100, 177-192 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 TACI 서열 및 (2) 면역글로불린 Fc 영역을 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합체 서열이 제공된다.
- [0255] [0247] TACI-Fc의 제공된 구체예에서, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG1 Fc와 같이, 면역글로불린의 야생형 Fc일 수 있다. 일부 경우에, Fc 영역은 이펙터 기능이 결여된 변이체 Fc("이펙터 없는 Fc"라고도 함)일 수 있다. 제공된 TACI-Fc 융합 단백질의 예시적인 Fc 영역 및 이의 변이체는 아래에 설명되어 있다.
- [0256] [0248] 일부 구체예에서, Fc는 뮤린 또는 인간 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc는 포유동물 또는 인간 IgG1, IgG2,

IgG3, 또는 IgG4 Fc 영역이다.

- [0257] [0249] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NOs: 71, 73, 75, 81, 82, 83, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 173, 174, 175, 176, 193, 218, 219, 220, 또는 221 중 어느 하나에 제시된 서열이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NOS: 71, 73, 75, 81, 82, 83, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 173, 174, 175, 176, 193, 218, 220, 또는 221 중 어느 하나에 제시된 것과 같은, IgG1이거나 그로부터 유도된다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 예를 들어 SEQ ID NO: 138 또는 219에 제시된 임의의 것과 같은 IgG2이거나 그로부터 유도된 것이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 139, 140 또는 220에 제시된 임의의 것과 같은 IgG4이거나 그로부터 유도된다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공되는 Fc 융합 단백질의 Fc 영역은 또한 상기한 Fc 영역 중 임의의 것에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 서열 동일성을 나타내는 Fc 영역을 포함할 수 있다.
- [0258] [0250] 일부 구체예에서, Fc는 인간 IgG1과 같은 IgG1에서 유래한다. 일부 구체예에서, Fc는 EU 넘버링에 의해 위치 356 및 358에 잔기 Glu(E) 및 Met(M)를 함유하는 알로타입을 갖는 SEQ ID NO: 71에 제시된 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 71에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 71에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, Fc는 다음의 아미노산을 함유하는 IgG1 Fc이다: 예를 들어 SEQ ID NO:81에 제시된 바와 같은 위치 356 및 358에서 Asp(D) 및 Leu(L)를 함유하는 잔기와 같은 인간 G1m1 알로타입의 아미노산을 함유하는 IgG1 Fc이다. 따라서, 일부 경우에, 본원에서 제공되는 Fc는 동종이형 G1 m1의 잔기를 재구성하기 위해 아미노산 치환 E356D 및 M358L을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 81에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 81에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0259] [0251] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:81에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0260] EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:81)
- [0261] [0252] 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 173에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 174에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 작제물에 사용된 Fc 영역은 C-말단 라이신 잔기가 추가로 결여될 수 있다.
- [0262] [0253] 일부 구체예에서, Fc는 인간 IgG2와 같은 IgG2로부터 유도된다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 138에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 138에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 138에 제시된 서열을 갖는 IgG2 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 219에 제시된 서열을 갖는 IgG2 Fc 영역이다.
- [0263] [0254] 일부 구체예에서, Fc는 인간 IgG4와 같은 IgG4로부터 유도된다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 139에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 139에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IgG4 Fc는 안정화된 Fc이며, 여기서 인간 IgG4의 CH3 도메인이 인간 IgG1의 CH3 도메인으로 치환되어 억제된 응집체 형성을 나타내고, 인간 IgG4의 CH3 및 CH2 도메인이 각각 인간 IgG1의 CH3 및 CH2 도메인으로 치환된 항체 또는 Kabat 등이 제안한 EU 지수에서 IgG4의 409번 위치에 있는 아르기닌이 리신으로 치환되어 억제된 응집체 형성을 나타낸다(예를 들어 미국 특허번호 8,911,726 참조). 일부 구체예에서, Fc는 S228P 돌연변이를 포함하는 IgG4이며, 이는 Fab-arm 교환에 의한 치료용 항체와 내인성 IgG4 사이의 재조합을 방지하는 것으로 나타났다(예를 들어 Labrijin et al. (2009) Nat. Biotechnol., 27(8): 767-71 참조). 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 140에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 140에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 140에 제시된 IgG4 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 220에 제시된 IgG4 Fc 영역이다.
- [0264] [0255] 일부 구체예에서, Fc 영역은 이펙터 활성을 감소시키거나 Fc 이펙터 기능에 대해 Fc를 불활성화시키기 위해 야생형 Fc가 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형된 변이체 Fc 영역이다. 예시적인 무이펙터 또는 불활

성 돌연변이는 본원에 기재된 것을 포함한다.

- [0265] [0256] 일부 구체예에서, Fc 영역은 그의 정상적인 기능 중 하나 이상을 변경(예컨대 감소)시키기 위해 하나 이상의 변형을 함유한다. 일반적으로, Fc 영역은 면역글로불린의 주요 기능인, 항원-결합능에 더해, 보체-의존성 세포독성 (CDC) 및 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC)과 같은 이펙터 기능에 책임이 있다. 또한, Fc 영역 내에 존재하는 FcRn 서열은 생체내에서 FcRn 수용체에 대한 컨쥬게이션에 의해 생체내 반감기를 증가시킴으로써 혈청 내 IgG 수준을 조절하는 역할을 한다. 일부 구체예에서, 이러한 기능들은 제공된 Fc 융합 단백질들과의 사용을 위해 Fc에서 감소 또는 변경될 수 있다.
- [0266] [0257] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 Fc 영역에 도입되어, Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역 변이체는 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 이펙터 기능을 변경시킬 수 있는 Fc 서열에 대한 변화 또는 돌연변이에는 많은 예가 있다. 예를 들어, WO 2000/42072, WO2006019447, WO2012125850, WO2015/107026, US2016/0017041 및 Shields 외 *J Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)에는 FcR에 대해 증강 또는 저감된 결합을 나타내는 예시적인 Fc 변이체들이 설명되어 있다. 이들 문헌의 내용은 본 명세서에 상세히 참조 병합된다.
- [0267] [0258] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 감소된 이펙터 기능을 나타내는 Fc 영역을 포함하는데, 이로 인해, 생체내에서의 면역조절 단백질의 반감기가 중요하면서도 특정 이펙터 기능(예컨대 CDC 및 ADCC)은 불필요하거나 해롭기까지 한 적용예에 있어서 바람직한 후보가된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 수행할 수 있다. 면역조절 단백질이 Fc γ R 결합능을 결여하지만(따라서 ADCC 활성을 결여할 가능성이 높음), FcRn 결합능은 보유한다는 것을 확인하기 위해 예컨대, Fc 수용체 (FcR) 결합 분석을 수행할 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포, NK 세포는 Fc γ RIII만을 발현하는 반면, 단구(monocytes)는 Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈세포 상에서의 FcR 발현이 문헌 [Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지 표 3]에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석법의 비제한적인 예가 미국특허 No. 5,500,362 (예컨대 Hellstrom, I. 외 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986) 참조) 및 Hellstrom, I 외, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 미국특허 No. 5,821,337 (Bruggemann, M. 외, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)참조)에 설명되어 있다. 별법으로 비방사능 분석법도 사용가능하다 (예를 들어, 유세포 분석을 위한 ACT1™ 비방사능 세포독성 분석법 (CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.; 및 CytoTox 96™ 비방사능 세포독성 분석법 (Promega, Madison, Wis.)). 이러한 분석을 위한 유용한 이펙터 세포들에는 말초혈액 단핵구 세포(PBMC) 및 내추럴 킬러(NK) 세포가 포함된다. 별법으로 또는 이에 더해, 관심 분자의 ADCC 활성은 예컨대 문헌 [Clynes 외 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)]에 설명된 바와 같은 동물 모델에서 생체내 평가될 수도 있다. 면역조절 단백질이 C1q에 결합하지 못함으로 해서 CDC 활성을 결여한다는 것을 확인하기 위해 C1q 결합 분석법 역시도 수행가능하다. 예컨대, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA 부분 참조. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석을 수행할 수도 있다 (예를 들어, Gazzano-Santoro 외, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. 외, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M. S. 및 M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004) 참조). FcRn 결합 및 생체내 소거/반감기 산정 역시도 기술분야의 공지 방법에 의해 수행 가능하다 (예컨대, Petkova, S. B. 외, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006) 참조).
- [0268] [0259] 이펙터 기능이 감소된 면역조절 단백질에는 EU 넘버링에 의한 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329들 중 하나 이상이 치환되어 있는 것들이 포함된다 (미국특허 No. 6,737,056). 이러한 Fc 돌연변이체에는 잔기 265 및 297가 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, EU 넘버링에 의한 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2 이상이 치환된 Fc 돌연변이체가 포함된다 (미국특허 No. 7,332,581).
- [0269] [0260] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 Fc 영역은 위치 234, 235, 236, 237, 238, 239, 270, 297, 298, 325, 및 329 (EU 넘버링에 따름) 중 1 이상의 임의의 아미노산이 고유 Fc 영역에 비해 상이한 아미노산으로 치환되어 있는 Fc 영역을 갖는다. Fc 영역의 이러한 변경은 예를 들어 Current Opinion in Biotechnology (2009) 20 (6), 685-691에 설명된, 탈글리코실화된 사슬 (N297A 및 N297Q), IgG1-N297G, IgG1-L234A/L235A, IgG1-L234A/L235E/G237A, IgG1-A325A/A330S/P331S, IgG1-C226S/C229S, IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, IgG1-E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, IgG1-L234F/L235E/P331S, IgG1-S267E/L328F, IgG2-V234A/G237A, IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S, IgG4-L235A/G237A/E318A, 및 IgG4-L236E 등의 변경; WO 2008/092117에 설명되어 있는 G236R/L328R, L235G/G236R, N325A/L328R, 및 N325LL328R 등의 변경; 위치 233, 234, 235, 및 237 (EU 넘버링에 의함)에서의 아미노산 삽입; 및 WO 2000/042072에 설명된 위치에서의 변경 등이 포함된다.

- [0270] [0261] FcRs에 대해 증강 또는 저감된 결합능을 갖는 어떤 Fc 변이체들이 설명된다 (예컨대, 미국특허 No. 6,737,056; WO 2004/056312, WO2006019447 및 Shields 외, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001) 참조.)
- [0271] [0262] 일부 구체예에서, 반감기를 증가시키거나 및/또는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합을 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역조절 단백질이 제공된다. 반감기가 증가되고 FcRn에 대해 개선된 결합을 나타내는 항체들이 US2005/0014934A1 (Hinton 외) 또는 WO2015107026에 설명되어 있다. 이 항체들은 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 향상시키는 치환이 Fc 영역에 하나 이상 포함되어 있다. 이러한 Fc 변이체에는 Fc 영역 잔기들: EU 넘버링에 의할 때 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상이 치환된, 예컨대 Fc 영역 잔기 434가 치환된 것들이 포함된다 (미국특허 No. 7,371,826).
- [0272] [0263] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환 C220S, C226S 및/또는 C229S를 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환 R292C 및 V302C을 포함한다. 그 밖의 Fc 영역 변이체에 대하여는 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국특허 No. 5,648,260; 미국특허 No. 5,624,821; 및 WO 94/29351을 참조할 것.
- [0273] [0264] 일부 구체예에서, 예를 들어, 미국 특허 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie 등, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)호에 설명된 바와 같이 감소된 C1q 결합 및/또는 보체 의존 세포독성(CDC)을 초래하는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.
- [0274] [0265] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 포함하는 변이체 Fc 영역은 야생형 인간 IgG1과 같은 야생형 IgG1로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 야생형 IgG1 Fc는 EU 넘버링에 의해 위치 356 및 358에서 잔기 Glu(E) 및 Met(M)를 함유하는 알로타입을 갖는 SEQ ID NO: 71에 제시된 Fc일 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 71에 제시된 아미노산 서열로부터 유도된다. 다른 구체예에서, 야생형 IgG1 Fc는 예를 들어 SEQ ID NO:81에 제시된 바와 같은, 위치 356 및 358에서 Asp(D) 및 Leu(L)을 함유하는 잔기와 같은, 인간 G1m1 알로타입의 아미노산을 함유한다. 따라서, 일부 경우에 변이체 Fc는 SEQ ID NO:81에 제시된 아미노산 서열로부터 유래된다.
- [0275] [0266] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 71 또는 81에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 상응하는 C-말단 라이신이 결여되어 있다(EU 넘버링에 의한 K447del에 상응함).
- [0276] [0267] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 71의 넘버링에 의한 야생형 또는 변형되지 않은 Fc 영역의 C5S 아미노산 변형을 포함한다(EU 넘버링에 의한 C220S에 상응함).
- [0277] [0268] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 71의 넘버링으로 N82G(EU 넘버링으로 N297G에 해당)인 적어도 하나의 아미노산 치환을 함유하는 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc는 SEQ ID NO: 71의 넘버링에 의한 R77C 또는 V87C(EU 넘버링에 의한 R292C 또는 V302C에 상응함)인 적어도 하나의 아미노산 치환을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 71의 넘버링에 의한 C5S 아미노산 변형(EU 넘버링에 의한 C220S에 해당)을 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 다음 아미노산 변형을 포함한다: EU 넘버링에 의해 N297G 및 다음 아미노산 변형 C220S, R292C 또는 V302C 중 하나 이상(SEQ ID NO:71 참조로 N82G 및 다음 아미노산 변형 C5S, R77C 또는 V87C 중 하나 이상에 대응). 예를 들어 Fc 영역은 SEQ ID NO:82에 제시된 서열을 포함한다.
- [0278] [0269] 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A/L235E/G237A를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 A330S/P331S를 함유한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 아미노산 치환 L234A/L235E/G237A/A330S/P331S를 함유한다(Gross et al. (2001) *Immunity* 15:289). 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 175에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 176에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 작제물에 사용된 Fc 영역은 C-말단 라이신 잔기가 추가로 결여될 수 있다.
- [0279] [0270] 일부 구체예에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, 야생형 Fc는 하나 이상의 시스테인 잔기의 제거에 의해, 예를 들어 EU 넘버링에 의해 위치 220(C220S)에서 시스테인 잔기를 세린 잔기로 교체함으로써 추가로 변형된다. 감소된 이펙터 기능을 갖는 예시적인 비활성 Fc 영역은 SEQ ID NO:71 또는 SEQ ID NO:81에 각각 제시된 알로타입을 기반으로 하는 SEQ ID NO:83 및 SEQ ID NO:75에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 C-말단 리신 잔기가 추가로 결여될 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 변형 C220S, L234A, L235E 또는 G237A 중 하나 이상을 포함하

고, 예를 들어 Fc 영역은 SEQ ID NO:73, 75, 83 또는 136에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 75에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 83에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 136에 제시된 서열을 포함한다.

[0280] [0271] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:73에 제시된 서열을 갖는 변이체 Fc이다.

[0281] EPKSSDKTHTCPPCPAPEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:73)

[0282] [0272] 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG1 Fc이지만 힌지 서열을 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, IgG1 Fc 영역은 힌지 서열 EPKSC(SEQ ID NO:239)를 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, IgG1 Fc 영역은 힌지 서열 EPKSS(SEQ ID NO: 238)를 함유하지 않는다.

[0283] [0273] 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 221에 제시된 서열을 갖는 변이체 Fc이다.

[0284] DKHTHTCPPCPAPEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:221)

[0285] [0274] 일부 구체예에서, Fc 영역은 아미노산 변형 C220S, L235P, L234V, L235A, G236del 또는 S267K 중 하나 이상을 포함하는 변이체 Fc 영역이고, 예를 들어 Fc 영역은 SEQ ID NO:134에 제시된 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 상응하는 C-말단 리신이 결여되어 있다(EU 넘버링에 의해 K447del에 상응함).

[0286] [0275] 일부 구체예에서, Fc 영역은 아미노산 변형 C220S, R292C, N297G, V302C 중 하나 이상을 포함하는 변이체 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 상응하는 C-말단 리신이 결여되어 있다(EU 넘버링에 의해 K447del에 상응함). 예시적인 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 135에 제시되어 있다.

[0287] [0276] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 아미노산 변형 C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 상응하는 C-말단 리신이 결여되어 있다(EU 넘버링에 의해 K447del에 상응함). 예시적인 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO: 137에 제시되어 있다.

[0288] [0277] 면역조절 폴리펩타이드에 포함하기 위한 이러한 Fc 영역의 예들은 표 2에 나타내었다.

표 2: 예시적인 IgG1 Fc 영역, 야생형 또는 변이체(이펙터 없음)		
Fc 돌연변이(EU 넘버링)	356E/358M 알로타입 SEQ ID NO	356D/358L 알로타입 SEQ ID NO
(야생형)	71	81(C220S, K447del 포함)
C220S, R292C, N297G, V302C	82	
C220S, R292C, N297G, V302C, K447del	135	
C220S, L234A, L235E, G237A	83	75
C220S, L234A, L235E, G237A, K447델	136	73
L234A, L235E, G237A, K447del, 경첩 결실		221
C220S, L235P, L234V, L235A, G236del, S267K	134	
C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del	137	
L234A, L235E, G237A, A330S, P331S		176
L234A, L235E, G237A, A330S, P331S, 힌지 결실		175

[0289]

[0290] [0278] 일부 구체예에서, Fc 영역은 표 2의 Fc 돌연변이의 임의의 조합을 포함하는 변이체 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 표 2의 SEQ ID NOS 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 변이체 Fc 영역이다.

[0291] [0279] 예를 들어, 변이체 Fc 영역은 SEQ ID NO:71 또는 SEQ ID NO:81에 제시된 야생형 IgG1에 비해 감소된 이펙터 활성을 나타내는, 이펙터 없는 Fc일 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NOS: 75, 82, 83, 134, 73, 135, 136 또는 137 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NOS: 75, 82, 83, 134, 73, 135, 136 또는 137 중 어느 하나에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시된 서열을 갖는다. 구체예에서, 세포로부터 생성되고 발현될 때, 제공된 면역조절 단백질(예컨대 TACI-Fc 융합체)은 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 동종이량체이다.

[0292] [0280] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 서로 상이한 제1 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 및 제1 및 제2 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드를 함유한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 폴리펩타이드 융합체는 Fc 영역 및 하나 이상의 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열을 함유하고 제2 폴리펩타이드 융합체는 Fc 영역 및 하나 이상의 TACI 폴리펩타이드 서열을 함유한다. 이러한 구체예에서, Fc 영역은 이종이량체의 형성을 촉진하거나 용이하게 하는 영역일 수 있다.

[0293] [0281] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 모두의 Fc 도메인은 Fc 분자의 계면이 변형되어 이종이량체화를 촉진 및/또는 촉진하도록 변형(예를 들어, 치환)을 포함한다. Fc 사슬의 이종이량체화를 촉진하는 방법은 "노브-인투-홀(knob-into-hole)" 돌연변이 세트를 포함하거나 Fc의 정전 조정을 수행하여 상이한 폴리펩타이드 사슬 간의 매력적인 상호작용을 선호하는 돌연변이를 포함하는 것과 같은 Fc 영역의 돌연변이유발을 포함한다. 일부 구체예에서, 이종이량체 분자의 Fc 영역은 추가로 전술한 어느 하나와 같은 다른 Fc 돌연변이를 하나 이상 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 이종이량체 분자는 이펙터 기능을 감소시키는 돌연변이를 갖는 Fc 영역을 함유한다. 일부 구체예에서, 이러한 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 돌연변이 C220S, L234A, L235E 및/또는 G237A를 함유한다. 일부 구체예에서, Fc 백본에서의 임의의 상기 돌연변이는 EU 넘버링에 의한 위치 356 및 358에서 잔기 Glu(E) 및 Met(M)를 함유하는 알로타입으로 만들어질 수 있다. 또 다

른 구체예에서, Fc 백본에서의 임의의 상기 돌연변이는 EU 넘버링에 의한 위치 356 및 358에서 잔기 Asp(D) 및 Leu(L)를 함유하는 알로타입으로 만들어질 수 있다.

[0294] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 적층된 면역조절 Fc 융합 폴리펩타이드 중 하나 또는 두 가지 모두의 Fc 도메인은, Fc 분자의 인터페이스가 이중다imer화를 용이화 및/또는 촉진하도록 변형되는 변형(예컨대 치환)을 포함한다. 일부 구체예에서, 변형은 돌출부(노브: knob)의 제1 Fc 폴리펩타이드로의 도입 및 공동(홀: hole)의 제2 폴리펩타이드로의 도입을 포함함으로써 해서 상기 돌출부가 공동 내에 위치가능하게 되어 제1 및 제2 Fc-함유 폴리펩타이드의 복합체 형성을 촉진시키는 것이다. 폴리펩타이드에서 돌출부 또는 공동을 생성하기 위한 치환 및/또는 변형을 목표로하는 아미노산은 전형적으로 제2 폴리펩타이드의 인터페이스에서 하나 이상의 아미노산과 상호작용하거나 접촉하는 인터페이스 아미노산이다.

[0295] [0283] 일부 구체예에서, 돌출부(노브) 아미노산을 함유하도록 변형된 제1 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드의 인터페이스로부터 돌출된 적어도 하나의 측쇄를 갖는 아미노산으로 고유 또는 오리지날 아미노산이 치환됨으로써 해서 제2 폴리펩타이드의 인접 인터페이스내의 상보적인 공동(홀)에 위치가능하다. 가장 흔하게는, 치환 아미노산은 오리지날 아미노산 잔기보다 더 큰 측쇄 부피를 갖는 것이다. 통상의 기술자라면 돌출부 형성을 위한 이상적인 치환 아미노산을 동정하기 위한 아미노산 잔기의 특성을 결정 및/또는 평가하는 방법을 알 것이다. 일부 구체예에서, 돌출부 형성을 위한 치환 잔기는 자연발생적인 아미노산 잔기이며 예컨대 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 또는 트립토판 (W)을 들 수 있다. 일부 사례에서, 치환을 위해 동정된 오리지날 잔기는 예를 들어, 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 세린, 트레오닌, 또는 발린과 같이, 소형 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이다.

[0296] [0284] 일부 구체예에서, 공동(홀)을 함유하도록 변형된 제2 폴리펩타이드는 그 제2 폴리펩타이드의 인터페이스로부터 리세스된 적어도 하나의 측쇄를 갖는 아미노산에 의해 고유 또는 오리지날 아미노산이 치환되어 제1 폴리펩타이드의 인터페이스로부터의 대응하는 돌출부를 수용할 수 있는 것이다. 가장 흔하게는, 이러한 치환 아미노산은 오리지날 아미노산 잔기보다 더 작은 측쇄 부피를 갖는 것이다. 통상의 기술자라면 공동 형성을 위한 이상적인 치환 잔기를 동정하기 위해 아미노산 잔기를 어떻게 결정 및/또는 평가하는지 알 것이다. 일반적으로, 공동 형성을 위한 치환 잔기는 자연발생적인 아미노산이고, 여기에는 예를 들어 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 및 발린 (V)이 포함된다. 일부 사례에서, 치환을 위해 동정된 오리지날 아미노산은 예를 들어, 티로신, 아르기닌, 페닐알라닌, 또는 트립토판과 같은 대형 측쇄를 갖는 아미노산이다.

[0297] [0285] 인간 IgG1의 CH3 인터페이스는, 예를 들어, 각 표면으로부터 1090A2 문헌 4개의 역평행 β -가닥 상에 위치한 각 도메인 상에 16 개의 잔기를 포함한다 (예컨대, 참조: Deisenhofer 외 (1981) Biochemistry, 20:2361-2370; Miller 외, (1990) J Mol. Biol., 216, 965-973; Ridgway 외, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621; 미국특허 No. 5,731,168). 돌출부 또는 공동을 생성하기 위한 CH3 도메인의 생성에 대해서는 예를 들어, 미국특허 No. 5,731,168; 국제특허출원 WO98/50431 및 WO 2005/063816; 및 Ridgway 외, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621에 설명되어 있다. 일부 사례에서, 돌출부 또는 공동을 생성하기 위한 CH3 도메인의 변형은 2개의 중심 역평행 β -가닥 상에 위치한 잔기에 표적화된다. 그 목적은 생성된 돌출부가 파트너 CH3 도메인의 보상성 공동 (compensatory cavity)에 의해 수용되므로써 주변 용매로 돌출됨으로써 수용될 수 있는 위험을 최소화하는 것이다.

[0298] [0286] 일부 구체예에서, 이중다imer 분자는 "노브 사슬(knobs chain)"의 CH3 도메인 내에 T366W 돌연변이를, 그리고 "홀 사슬(hole 사슬)"의 CH3 도메인에는 T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 함유한다. 일부 경우에서, 예컨대 Y349C 돌연변이를 "노브" 또는 "홀" 사슬 내로 도입하거나 또는 E356C 돌연변이 또는 S354C 돌연변이를 또 다른 사슬의 CH3 도메인 내로 도입함으로써 이들 CH3 도메인들 간의 부가적인 사슬간 다이설파이드 다리 역시도 사용될 수 있다 (Merchant, A. M., 외, Nature Biotech. 16 (1998) 677-681). 예를 들어, 노브 Fc는 S354C 및 T366W를 포함하는 SEQ ID NO: 89에 기재된 서열 및 돌연변이 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 SEQ ID NO: 90에 기재된 홀 Fc를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 이중다imer 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 S354C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 Y349C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 함유한다. 일부 구체예에서, 이중다imer 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 E356C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 Y349C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 이중다imer 분자는 두 개의 CH3 도메인 중 하나에 Y349C, T366W 돌연변이를, 그리고 두 개의 CH3 도메인 중 다른 하나에 E356C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이를 포함한다. 그 밖의 노브에 홀 (knobs-in-holes) 기술이 예컨대 EP 1 870 459 A1에 설명되어

있다.

- [0299] [0287] 일부 구체예에서, CH3 돌출부(노브) 또는 동공(홀) 변형을 함유하는 Fc 변이체는 어디에서나 다중 도메인 면역조절 폴리펩타이드에 연결될 수 있지만, 융합 폴리펩타이드 형성을 위해, 일반적으로 하나 이상의 TACI 폴리펩타이드 서열(예컨대 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)의 N- 또는 C-말단을 통해 N- 또는 C-말단에 연결될 수 있다. 연결은 링커를 통해 직접적이거나 간접적일 수 있다. 일반적으로, 노브 및 홀 분자는 CH3 돌출부 변형(들)을 함유하는 Fc 변이체에 연결된 제1 면역조절 폴리펩타이드와 CH3 공동 변형(들)을 함유하는 Fc 변이체에 연결된 제2 면역조절 폴리펩타이드의 공동-발현에 의해 생성된다.
- [0300] [0288] 노브 및 홀 Fc 폴리펩타이드에 대한 예시적인 서열은 각각 SEQ ID NOs: 128 및 129에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, 노브 또는 홀 Fc 영역은 SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 상응하는 C-말단 라이신이 결여되어 있다(EU 넘버링에 의한 K447del에 상응함). 노브 및 홀 Fc 폴리펩타이드에 대한 예시적인 서열은 각각 SEQ ID NO: 89 및 90에 제시되어 있다.
- [0301] [0289] 일부 구체예에서, 다중-도메인 폴리펩타이드의 개별 폴리펩타이드 또는 단일-도메인 폴리펩타이드의 개별 폴리펩타이드는 삼량체, 사량체 또는 오량체인 면역조절 단백질을 형성하는 다량체화 도메인에 연결된다. 일부 구체예에서, 이러한 분자의 개별 폴리펩타이드는 동일하다. 일부 구체예에서, 이러한 다량체화 도메인은 연골 올리고머 매트릭스 단백질(COMP) 조립 도메인, 혈관확장제-자극 인단백질(VASP) 사량체화 도메인 또는 ZymoZipper(ZZ) 12.6 도메인이다.
- [0302] [0290] 일부 구체예에서, 다량체화 도메인은 연골 올리고머 매트릭스 단백질(COMP) 조립 도메인의 일부이다(Voulgaraki et al., Immunology (2005) 115(3):337-346). 일부 예에서, COMP는 SEQ ID NO: 146에 제시된 아미노산 서열(예를 들어 전장 COMP의 아미노산 29-72, Uniprot 수탁 번호 P49747) 또는 SEQ ID NO: 146에 대해 약 85%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 서열이거나 이를 함유한다.
- [0303] [0291] 일부 구체예에서, 다량체화 도메인은 혈관확장제-자극 인단백질(VASP) 사량체화 도메인이다(Bachmann et al., J Biol Chem (1999) 274(33):23549-23557). 일부 구체예에서, VASP는 SEQ ID NO: 147에 제시된 아미노산 서열(예를 들어 전장 VASP의 아미노산 343-375; Uniprot 등록 번호 P50552) 또는 SEQ ID NO: 147에 대해 약 85%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 서열이거나 이를 함유한다.
- [0304] [0292] 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드 서열(예컨대 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)은 링커, 예컨대 펩타이드 링커를 통해 다량체화 도메인(예컨대 Fc 영역)에 결합된다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 단일 아미노산 잔기 또는 그 이상의 길이일 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖지만 그 길이는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 잔기 길이 이하이다.
- [0305] [0293] 일부 구체예에서, 링커는 (1 문자 아미노산 코드로): GGGGS("4GS"; SEQ ID NO: 77) 또는 4GS 링커의 다량체, 예컨대 2, 3, 4 또는 5 4GS 링커의 반복체이다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 (GGGGS)₂ (SEQ ID NO: 78), (GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 79), (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 84) 또는 (GGGGS)₅ (SEQ ID NO: 91)이다. 일부 구체예에서, 링커는 또한 일련의 알라닌 잔기를 단독으로 또는 다른 펩타이드 링커(예를 들어, 4GS 링커 또는 이의 다량체)에 더하여 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 링커(1문자 아미노산 코드로)는 GSGGGGS(SEQ ID NO: 74) 또는 GGGGSSA(SEQ ID NO: 80)이다. 일부 예에서, 링커는 2xGGGGS 다음에 3개의 알라닌이 온다(GGGGSGGGGSAAA; SEQ ID NO:133). 일부 예에서 링커는 SEQ ID NO: 194 또는 195에 제시되어 있다.
- [0306] [0294] 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드와 같은 TACI 폴리펩타이드는 Fc 서열에 직접 연결된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI 폴리펩타이드와 같은 TACI 폴리펩타이드는 예를 들어 링커를 통하는 것과 같이, Fc 서열에 간접적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 "펩타이드 링커"는 TACI 폴리펩타이드(예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드)와 Fc 영역을 연결한다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 단일 아미노산 잔기 이상의 길이일 수 있다. 일부 구체예에서, 펩타이드 링커는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖지만 그 길이는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 잔기 길이 이하이다. 예시적인 링커는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 링커를 포함한다.
- [0307] [0295] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 TACI 폴리펩타이드(TACI)-링커-Fc 영역 구조를 갖는다. 일부

구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피의 동중이량체이다. 예를 들어, 2개의 동일한 폴리펩타이드 융합체의 Fc 영역 사이의 상호작용은 공유 이황화 결합을 형성하여 2개의 TACI 폴리펩타이드(예컨대 2개의 변이체 TACI 폴리펩타이드)를 함유하는 이량체 분자를 생성한다.

- [0308] [0296] 일부 구체예에서, 전술한 바와 같은 임의의 TACI 폴리펩타이드, 링커 및 Fc 영역을 순서대로 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 설명된 임의의 것과 같은 절단된 야생형 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시된다. 링커는 설명된 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 GSGGGGS(SEQ ID NO: 74)이다. 일부 구체예에서, 링커는 GS(G4S)₂ (SEQ ID NO: 194)이다. Fc 영역은 기재된 바와 같이 임의의 Fc 영역일 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:81에 제시된 야생형 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 73에 제시된 변이체 Fc이다.
- [0309] [0297] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:171에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:197에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합체는 SEQ ID NO:208에 제시된 서열에 의해 인코딩된다.
- [0310] SLSCRKEQGKFDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:171)
- [0311] [0298] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:172에 제시된 서열을 갖는다.
- [0312] SLSCRKEQGKFDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:172)
- [0313] [0299] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 196에 제시된 서열을 갖고, SEQ ID NO: 207에 제시된 서열을 인코딩한다.
- [0314] [0300] 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드는 변이체 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 예컨대 전술한 임의의 것과 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드, 링커 및 Fc 영역을 순서대로 함유하는 변이체 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 TACI 폴리펩타이드는 임의의 기재된 바와 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI Fc 융합체의 변이체 TACI는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 또는 101-120 중 어느 하나에 제시된다. 일부 구체예에서, 변이체 TACI Fc 융합체의 변이체 TACI는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 또는 177-192 중 어느 하나에 제시된다. 일부 구체예에서, 링커는 GSGGGGS(SEQ ID NO: 74)이다. 일부 구체예에서, 링커는 GS(G4S)₂ (SEQ ID NO: 194)이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:81에 제시된 야생형 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 73에 제시된 변이체 Fc이다.
- [0315] [0301] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NOS: 167-170, 200, 또는 222-237 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0316] [0302] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:167에 제시된 서열을 갖는다.
- [0317] SLSCRKEQGEYDHLRDCISCASICGQHPKQCADFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:167)
- [0318] [0303] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합체는 SEQ ID NO:211에 제시된 서열에 의해 인코딩된다.
- [0319] [0304] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:168에 제시된 서열을 갖는다.
- [0320] SLSCRKEQGEYDHLRDCISCASICGQHPKQCADFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:168)
- [0321] [0305] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 169에 제시된 서열을 갖는다.
- [0322] SLSCRKEEGKFDHLLQDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:169)

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:169)

- [0323] [0306] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:170에 제시된 서열을 갖는다.
- [0324] SLSCRKEEGKFYDHLQDCISCSICGQHPKQCAIFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:170)
- [0325] [0307] 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 2, 3 또는 4개의 TACI 폴리펩타이드 서열과 같이 TACI 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 변이체 TACI-폴리펩타이드 서열)의 카피를 복수개 함유한다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 2개의 TACI 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 2개의 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)을 함유한다. 일부 경우에, TACI 폴리펩타이드 서열은 직접적으로 연결될 수 있거나 기재된 임의의 것을 포함하는 펩타이드 링커와 같은 링커를 통해 간접적으로 연결될 수 있다. 그러한 예에서, TACI 폴리펩타이드 서열 중 하나는 Fc 영역에, 예컨대 Fc 영역의 N- 또는 C-말단에 접합되거나 연결된다. 다른 경우에, TACI 폴리펩타이드 서열은 Fc 영역에 의해 서로 분리될 수 있고 Fc 영역의 N- 또는 C-말단에 각각 개별적으로 연결될 수 있다. Fc 영역에 대한 연결은 직접적일 수 있거나 기재된 임의의 것을 포함하는 펩타이드 링커와 같은 링커를 통해 간접적일 수 있다.
- [0326] [0308] 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)은 융합 단백질에서 순서대로 나란히 배열될 수 있다(이하 "탠덤" Fc 융합 작제물이라 칭함). 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은: (TACI)-링커-(TACI)-링커-Fc 영역의 구조를 갖는다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피의 동중이량체인 4가 분자이다. 예를 들어, 2개의 동일한 폴리펩타이드 융합체의 Fc 영역들 간의 상호작용이 공유 이황화 결합을 형성하여 4개의 TACI 폴리펩타이드(예컨대 4개의 변형 TACI 폴리펩타이드)를 포함하는 이량체 분자가 생성된다.
- [0327] [0309] 일부 구체예에서, 예컨대 전술한 임의의 것과 같은 TACI 폴리펩타이드; 링커; 예컨대 전술한 임의의 것과 같은 또 다른 TACI 폴리펩타이드; 및 Fc 영역을 순서대로 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 설명된 임의의 것과 같은 절단된 야생형 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 기재된 임의의 것과 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 또는 101-120 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 또는 177-192 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI이다. 링커는 설명된 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 GSGGGGS(SEQ ID NO: 74)이다. Fc 영역은 기재된 바와 같이 임의의 Fc 영역일 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:81에 제시된 야생형 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO: 73에 제시된 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 198에 제시된 서열을 가지며, SEQ ID NO: 209에 제시된 서열에 의해 인코딩된다.
- [0328] [0310] 일부 구체예에서, TACI 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드 서열)은 융합 단백질에서 2개의 TACI 폴리펩타이드 서열 사이에 위치하는 Fc 영역(이하 "바벨" Fc 융합 작제물이라 칭함)에 의해 분리될 수 있다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 (TACI)-링커-Fc 영역-링커-(TACI)의 구조를 갖는다. 일부 구체예에서, 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 TACI-Fc 융합 단백질의 2개의 동일한 카피의 동중이량체인 4가 분자이다. 예를 들어, 2개의 동일한 폴리펩타이드 융합체의 Fc 영역들 간의 상호작용이 공유 이황화 결합을 형성하여 4개의 TACI 폴리펩타이드(예컨대 4개의 변형 TACI 폴리펩타이드)를 포함하는 이량체 분자가 생성된다.
- [0329] [0311] 일부 구체예에서, 예컨대 전술한 임의의 것과 같은 TACI 폴리펩타이드; 링커; Fc 영역; 링커; 및 예컨대 전술한 임의의 것과 같은 또 다른 TACI 폴리펩타이드를 순서대로 함유하는 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 설명된 임의의 것과 같은 절단된 야생형 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시되어 있다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 기재된 임의의 것과 같은 변이체 TACI 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 또는 101-120 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI이다. 일부 구체예에서, TACI Fc 융합체의 각각의 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 또는 177-192 중 어느 하나에 제시된 변이체 TACI이다. 링커는 설명된 임의의 것일 수 있고 같거나 다를 수 있다. 일부 구체예에서, 첫 번째 링커는 GSGGGGS(SEQ ID NO: 74)이고 두 번째 링커는 (GGGGG)₄ (SEQ ID NO: 84)이다. Fc 영역은 기재된 바와 같이 임의의 Fc 영역일 수 있다. 일부

구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:81에 제시된 야생형 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 SEQ ID NO:73에 제시된 변이체 Fc이다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 201에 제시된 서열을 가지며, SEQ ID NO: 212에 제시된 서열에 의해 인코딩된다. 일부 구체예에서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO:202에 제시된 서열을 갖고 SEQ ID NO:213에 제시된 서열에 의해 인코딩된다.

[0330] [0312] 일부 구체예에서, Fc 도메인에 연결된 2개의 동일한 TACI 폴리펩타이드(예를 들어, 변이체 TACI 폴리펩타이드)에 의해 형성된 이량체인 TACI-Fc 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 임의의 제공된 TACI-Fc 융합 폴리펩타이드, 예를 들어 변이체 TACI-Fc 융합의 동일한 종(카피라고도 함)은 이량체화되어 동종이량체를 생성할 것이다. 일부 구체예에서, 이량체는 2개의 TACI-Fc 폴리펩타이드, 예를 들어 변이체 TACI-Fc 폴리펩타이드가 동일한 동종이량체이다. 동종이량체 Fc 분자를 생성하기 위해, Fc 영역은 세포에서 개별 Fc 영역의 공동-발현에 의해 매칭된 Fc 영역과 동종이량체를 형성할 수 있는 것이다. 일부 구체예에서, 이량체화는 폴리펩타이드 융합체들의 Fc 영역 사이에 형성된 공유 이황화 결합(들)에 의해 매개된다.

[0331] [0313] 또한 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자가 제공된다. 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 생산을 위해, 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자를 적절한 발현 벡터에 삽입한다. 생성된 면역조절 단백질은 2가 면역조절 단백질과 같은 이량체를 생성하기 위해 Fc 부분 사이에 형성된 사슬간 이황화 결합에 의해 Fc 도메인 사이의 조립이 일어나는 발현으로 형질전환된 숙주 세포에서 발현될 수 있다.

[0332] [0314] TACI-Fc 융합 단백질, 예를 들어 변이체 TACI-Fc 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다. 일부 구체예에서, Fc 융합 단백질의 생산을 위해, TACI-Fc 융합 단백질, 예를 들어 변이체 TACI-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자가 적절한 발현 벡터에 삽입된다. 생성된 TACI-Fc 융합 단백질, 예를 들어 변이체 TACI-Fc 융합 단백질은 이량체, 예를 들어 2가 TACI-Fc 융합 단백질을 생성하기 위해 Fc 부분 사이에 형성된 사슬간 이황화 결합에 의해 Fc 도메인 사이의 조립이 일어나는 발현으로 형질전환된 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 생성된 Fc 융합 단백질은 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에 대한 친화도 크로마토그래피에 의해 용이하게 정제될 수 있다. 이종다имер의 생성을 위해, 추가 정제 단계가 필요할 수 있다. 예를 들어, 상이한 면역조절 단백질을 인코딩하는 2개의 핵산이 세포로 형질전환되는 경우, 이종다имер의 형성이 생화학적으로 달성되어야 하는데, 이는 Fc- 도메인을 보유하는 면역조절 단백질이 다이설파이드-연결된 동종이량체로도 발현되기 때문이다. 따라서, 사슬간 다이설파이드의 붕괴를 유리하게하는 조건 하에서 동종이량체를 감소시킬 수 있지만, 사슬내 다이설파이드에는 영향을 미치지 않는다. 일부 경우에서, 상이한 면역조절 단백질 단량체들을 등 몰량으로 혼합하여 산화시켜 호모-및 이종다имер의 혼합물을 형성한다. 이 혼합물의 성분은 크로마토그래피 기술에 의해 분리된다. 별법으로, 이러한 유형의 이종다имер의 형성은 설명된 바와 같은 노브-인투-홀(knob-into-hole) 방법을 사용하여 하나 이상의 TACI 변이체를 함유하는 Fc 융합 분자를 함유하는 면역조절 단백질을 유전자 조작 및 발현시킴으로써 편향될 수 있다.

[0333] [0315] 구체예에서, 세포로부터 생산 및 발현될 때, 제공된 면역조절 단백질, 예컨대 TACI-Fc(예컨대 변이체 TACI-Fc)는 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬을 함유하는 동종이량체이다. 도 8A 및 도 8B는 본원에 제공된 예시적인 TACI-Fc 융합 단백질의 구조를 도시한다.

[0334] [0316] 본원에 따라, APRIL 및 BAFF의 B-세포 자극 활성을 중화시키도록 설계된 SEQ ID NO:26에 제시된 TACI 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)의 변이체를 함유하는 2개의 동일한 변이체 TACI-Fc 융합 단백질의 TACI (26)-Fc₇₃ 동종이량체가 제공된다. TACI (26)-Fc₇₃ 동종이량체는 2개의 동일한 수용체 Fc-융합 단백질 사슬로 구성된 이량체이며, 여기서 이들 각각은 공유 이황화 결합에 의해 연결된, SEQ ID NO:167에 제시된 변이체 TACI CRD2 도메인 인간 Fc-융합을 갖는다.

[0335] [0317] 본원에 따라, APRIL 및 BAFF의 B-세포 자극 활성을 중화시키도록 설계된 SEQ ID NO:26에 제시된 TACI 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)의 변이체를 함유하는 2개의 동일한 변이체 TACI-Fc 융합 단백질의 TACI (26)-Fc₈₁ 동종이량체가 제공된다. TACI (26)-Fc₈₁ 동종이량체는 2개의 동일한 수용체 Fc-융합 단백질 사슬로 구성된 이량체이며, 여기서 이들 각각은 공유 이황화 결합에 의해 연결된, SEQ ID NO:168에 제시된 변이체 TACI CRD2 도메인 인간 Fc-융합을 갖는다.

[0336] [0318] 본원에 따라, APRIL 및 BAFF의 B-세포 자극 활성을 중화시키도록 설계된 SEQ ID NO:27에 제시된 TACI 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)의 변이체를 함유하는 2개의 동일한 변이체 TACI-Fc 융합 단백질의 TACI (27)-Fc₇₃ 동종이량체가 제공된다. TACI (27)-Fc₇₃ 동종이량체는 2개의 동일한 수용체 Fc-융합 단백질 사슬로 구성된 이량체이며, 여기서 이들 각각은 공유 이황화 결합에 의해 연결된, SEQ ID NO:169에 제시된 변이체 TACI CRD2 도메인 인간 Fc-융합을 갖는다.

- [0337] [0319]에서는 B-세포 자극 활성을 중화하도록 설계된 SEQ ID NO:27에 제시된 TACI 시스테인 리치 도메인 2(CRD2)의 변이체를 함유하는 2개의 동일한 변이체 TACI-Fc 융합 단백질의 TACI (27)-Fc₈₁ 동종이량체를 제공한다. 에이프릴과 BAFF. TACI (27)-Fc₈₁ 동종이량체는 2개의 동일한 수용체 Fc-융합 단백질 사슬로 구성된 이량체이며, 각각은 공유 이황화 결합에 의해 연결된 SEQ ID NO:170에 제시된 변이체 TACI CRD2 도메인 인간 Fc-융합을 갖는다.
- [0338] [0320] 일부 구체예에서, 제공된 TACI-Fc(예를 들어, 변이체 TACI-Fc) 융합 단백질, 예컨대 그의 동종이량체는 BAFF 중화 IC₅₀이 400 pM 미만이다. 일부 구체예에서, BAFF를 중화하기 위한 IC₅₀은 1 pM 내지 400 pM, such as 10 pM 내지 300 pM, 10 pM 내지 200 pM, 10 pM 내지 100 pM, 10 pM 내지 50 pM, 10 pM 내지 20 pM, 20 pM 내지 400 pM, 20 pM 내지 300 pM, 20 pM 내지 200 pM, 20 pM 내지 100 pM, 20 pM 내지 50 pM, 50 pM 내지 400 pM, 50 pM 내지 300 pM, 50 pM 내지 200 pM, 50 pM 내지 100 pM, 100 pM 내지 400 pM, 100 pM 내지 300 pM, 100 pM 내지 200 pM, 200 pM 내지 400 pM, 200 pM 내지 300 pM, 또는 300 pM 내지 400 pM이다. 일부 구체예에서, BAFF를 중화하기 위한 IC₅₀은 약 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 50 pM, 55 pM, 60 pM, 65 pM, 70 pM, 75 pM, 80 pM, 85 pM, 90 pM, 95 pM or 100 pM이거나 또는 이들 사이의 값이다.
- [0339] [0321] 일부 구체예에서, 제공된 TACI-Fc(예를 들어, 변이체 TACI-Fc) 융합 단백질, 예컨대 그의 동종이량체는 APRIL 중화에 대한 IC₅₀이 400 pM 미만이다. 일부 구체예에서, APRIL을 중화하기 위한 IC₅₀은 0.5 pM 내지 100 pM, 예컨대 0.5 pM 내지 50 pM, 0.5 pM 내지 25 pM, 0.5 pM 내지 10 pM, 0.5 pM 내지 5 pM, 0.5 pM 내지 1 pM, 1 pM 내지 100 pM, 1 pM 내지 50 pM, 1 pM 내지 25 pM, 1 pM 내지 10 pM, 1 pM 내지 5 pM, 5 pM 내지 100 pM, 5 pM 내지 50 pM, 5 pM 내지 25 pM, 5 pM 내지 10 pM, 10 pM 내지 100 pM, 10 pM 내지 50 pM, 10 pM 내지 25 pM, 또는 25 pM 내지 100 pM, 25 pM 내지 50 pM, or 50 pM 내지 100 pM이다. 일부 구체예에서, APRIL을 중화하기 위한 IC₅₀은 약 0.5 pM, 0.75 pM, 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6 pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM, 10 pM, 11 pM, 12 pM, 13 pM, 14 pM, 15 pM, 20 pM 또는 25 pM이거나 또는 이들 사이의 값이다.
- [0340] **III. 폴리펩타이드 또는 세포를 생산하기 위한 핵산, 벡터 및 방법**
- [0341] [0322] 본원에서 제공되는 임의의 면역조절 단백질을 암호화하는 집합적으로 "핵산"이라고 하는 분리된 또는 재조합 핵산이 제공된다. 일부 구체예에서, 아래에 기재된 모든 것을 포함하는 본원에 제공된 핵산은 본원에 제공된 면역조절 단백질의 재조합 생산(예를 들어, 발현)에 유용하다. 일부 구체예에서, 아래에 기재된 모든 것을 포함하는 본원에 제공된 핵산은 본원에 제공된 TACI 융합 단백질과 같은 본원에 제공된 면역조절 단백질의 발현에 유용하다. 본원에서 제공되는 핵산은 RNA 형태 또는 DNA 형태일 수 있으며, mRNA, cRNA, 재조합 또는 합성 RNA 및 DNA, 및 cDNA를 포함한다. 본원에서 제공되는 핵산은 일반적으로 DNA 분자이며, 일반적으로 이중 가닥 DNA 분자이다. 본원에서 제공된 핵산은 일반적으로 DNA 분자이고 대체로 이중-가닥 DNA 분자이다. 그러나, 본 발명의 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단일 가닥 DNA, 단일 가닥 RNA, 이중 가닥 RNA 및 혼성 DNA/RNA 핵산 또는 이들의 조합도 제공된다.
- [0342] [0323] 일부 경우에, 면역조절 단백질을 코딩하는 핵산에 이중(비천연) 신호 펩타이드를 첨가할 수 있다. 이는 예를 들어 아미노 말단 신호 서열을 포함하지 않는 TACI 융합 단백질의 발현의 경우에 바람직할 수 있다. 일부 구체예에서, 신호 펩타이드는 면역글로불린(예컨대 IgG 중쇄 또는 IgG-카파 경쇄), 사이토카인(예컨대 인터류킨-2(IL-2) 또는 CD33), 혈청 알부민 단백질로(예를 들어 HSA 또는 알부민), 인간 아주로시딘 전단백질 신호 서열, 루시퍼라제, 트립시노젠(예를 들어 키모트립시노젠 또는 트립시노젠) 또는 세포로부터 단백질을 효율적으로 발현하고, 일부 측면에서 분비할 수 있는 다른 신호 펩타이드부터의 신호 펩타이드이다. 예시적인 신호 펩타이드는 표 3에 기재된 것들을 포함한다.

표 3. 예시적인 신호 펩타이드		
SEQ ID NO	신호 펩타이드	펩타이드 서열
SEQ ID NO: 149	HSA 신호 펩타이드	MKWVTFISLLFLFS의말
SEQ ID NO: 150	Ig 카파 라이트 체인	MDMRAPAGIFGFLLVLPFGYRS
SEQ ID NO: 151	인간 아주로시딘 전단백질 신호 서열	MTRLTVLALLAGLASSRA
SEQ ID NO: 152	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MELGLSWIFLLAILKGVQC
SEQ ID NO: 153	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MELGLRWVFLVAILEGVQC
SEQ ID NO: 154	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MKHLWFFLLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 155	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MDWTWRILFLVAAATGAHS
SEQ ID NO: 156	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MDWTWRFLFVVAATGVQS
SEQ ID NO: 157	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
SEQ ID NO: 158	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MEFGLSWVFLVALFRGVQC
SEQ ID NO: 159	IgG 중쇄 신호 펩타이드	MDLLHKNMKHLWFFLLLLV AAPRWVLS
SEQ ID NO: 160	IgG 카파 경쇄 신호 서열:	MDMRVPAQLLGLLLWLSGA RC
SEQ ID NO: 161	IgG 카파 경쇄 신호 서열:	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPA MA
SEQ ID NO: 162	가우시아 루시페라제	MGVKVLFALICIAVAEA
SEQ ID NO: 163	인간 알부민	MKWVTFISLLFLFS의말
SEQ ID NO: 164	인간 키모트립시노겐	MAFLWLLSCWALLGTTFG
SEQ ID NO: 165	인간 인터루킨-2	MQLLSIALILALV
SEQ ID NO: 166	인간 트립시노겐-2	MNLLLILTFVAAAVA

[0343]

[0344]

[0324] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질은 발현될 때 신호 펩타이드를 포함하고, 신호 펩타이드(또는 그의 일부)는 분비시 면역조절 단백질로부터 절단된다.

[0345]

[0325] 또한 본원에서 제공되는 TACI 융합 단백질과 같은 면역조절 단백질을 생산하는데 유용한 재조합 발현 벡터 및 재조합 숙주 세포가 본원에서 제공된다.

[0346]

[0326] 전술한 임의의 구체예에서, 본 발명에 제공된 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 재조합 DNA 및 클로닝 기술을 이용하여 세포 내로 도입될 수 있다. 이를 위해, 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 재조합 DNA 분자를 작제한다. 이러한 DNA 분자를 제조하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 펩타이드를 코딩하는 서열을 적절한 제한 효소를 이용하여 DNA로부터 잘라낼 수 있다. 별법으로, DNA 분자는 포스포르아미다이트법과 같은 화학 합성 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 또한, 이러한 기술들을 조합 사용할 수도 있다. 일부 사례에서, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 통해 재조합 또는 합성 핵산을 생성할 수 있다. 면역조절 단백질을 인코딩하는 DNA 삽입물은 당업자에게 공지된 바와 같이 적절한 형질도입/형질감염 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 또한, 이들 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터도 제공된다.

[0347]

[0327] 일부 구체예에서, 발현 벡터는 단백질의 발현에 적합한 조건 하에서 적절한 세포내에서 면역조절 단백질을 발현할 수 있다. 일부 측면에서, 핵산 분자 또는 발현 벡터는 적절한 발현 조절서열에 작동적으로 연결된 면역조절 단백질을 인코딩하는 DNA 분자를 포함한다. DNA 분자 벡터 내 삽입 전 또는 후에 이러한 작동 연결을 수행하는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 조절 서열에는 프로모터, 액티베이터, 인핸서, 오퍼레이터, 리보솜 결합 부위, 개시 신호, 종결 신호, 캡(cap) 신호, 폴리아데닐화 신호 및 전사 또는 번역 제어와 관련된 신호이 포함된다.

[0348]

[0328] 일부 구체예에서, 면역조절 단백질의 발현은 발현을 제어 또는 조절하기 위해 프로모터 또는 인핸서에 의해 조절된다. 프로모터는 변이체 폴리펩타이드 또는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자의 일부분에 작동적으로 연결된다.

[0349]

[0329] DNA 분자를 갖는 결과적인 재조합 발현 벡터를 이용하여 적절한 숙주를 형질전환한다. 이 형질전환은 기술분야에 공지인 방법을 이용하여 수행가능하다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 핵산은 면역조절 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산에 작동적으로 연결된 분비 또는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하여, 결과적인 가용성 면역조절 폴리펩타이드를 배양 배지, 숙주 세포, 또는 숙주 세포 페리플라즘

(periplasm)으로부터 회수할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 적절한 발현 조절 신호는 면역조절 폴리펩타이드의 막 발현을 허용한다. 또한, 상업적으로 입수가능한 키트 및 계약 제조사를 이용하여 본원에서 제공된 조작된 세포 또는 재조합 숙주 세포를 제조할 수 있다.

[0350] [0330] 일부 구체예에서, DNA 분자를 갖는 결과적인 발현 벡터를 이용하여 적절한 세포를 형질전환, 예컨대 형질도입한다. 도입은 공지 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 예시적인 방법에는 레트로바이러스 또는 렌티바이러스와 같은 바이러스를 경유하거나, 형질도입, 트랜스포존 및 전기천공을 포함하여, 수용체들을 인코딩하는 핵산을 전달하기 위한 방법들이 포함된다. 일부 구체예에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 구체예에서, 핵산은 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 형질도입 방법에 의해 세포 내로 전달된다.

[0351] [0331] 포유동물 T-세포 또는 APC를 포함하여, 공개적으로 입수 가능한 다수의 공지된 포유동물 숙주 세포 중 임의의 것을 폴리펩타이드 또는 조작된 세포의 제조에 사용할 수 있다. 세포의 선택은 당해 기술 분야에서 인정되는 다수의 인자에 의존한다. 여기에는 예를 들어, 선택된 발현 벡터와의 호환성, DNA 분자에 의해 인코딩된 펩타이드의 독성, 형질전환 속도, 펩타이드 회수 용이성, 발현 특성, 생물-안전성 및 비용 등이 포함된다. 이러한 인자들의 균형은 모든 세포가 특정 DNA 서열의 발현에 동등하게 효과적일 수는 없다는 이해와 맞물려야 한다.

[0352] [0332] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 적합한 포유동물 숙주 세포의 예는 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(Vero; ATCC CRL 1587), 인간 배아 신장 세포(293-HEK; ATCC CRL 1573), 새끼 햄스터 신장 세포(BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), 개 신장 세포(MDCK; ATCC CCL 34), 중국 햄스터 난소 세포(CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44(Chasin et al, Som. Cell. Molec. Genet. 12:555, 1986)), 쥐 뇌하수체 세포(GH1; ATCC CCL82), HeLa S3 세포(ATCC CCL2.2), 쥐 간암 세포(H-4-II-E; ATCC CRL 1548) SV40-형질전환 원숭이 신장 세포(COS-1; ATCC CRL 1650) 및 쥐 배아 세포(NIH-3T3; ATCC CRL 1658)를 포함한다.

[0353] [0333] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 효모 세포와 같은 다양한 진핵 세포 또는 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 또는 HEK293 세포와 같은 포유동물 세포일 수 있다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 현탁 세포이고 폴리펩타이드는 배양된 현탁액, 예를 들어 배양된 현탁액 CHO 세포, 예컨대 CHO-S 세포에서 조작되거나 제조된다. 일부 예에서, 세포주는 DG44 및 DUXB11과 같은 DHFR (DHFR-)이 결핍된 CHO 세포주이다. 일부 구체예에서, 세포는 글루타민 신타제(GS), 예를 들어 CHO-S 세포, CHOK1 SV 세포, 및 CHOZN((R)) GS-/- 세포를 결여한다. 일부 구체예에서, 현탁 CHO 세포와 같은 CHO 세포는 CHO-S-2H2 세포, CHO-S- 클론 14 세포 또는 ExpiCHO-S 세포일 수 있다.

[0354] [0334] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 예컨대 효모 세포, 또는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 또는 HEK293 세포 등의 포유동물 세포와 같은 다양한 진핵 세포일 수 있다. 숙주 세포는 또한 예컨대 대장균(*E. coli*)과 같은 원핵세포일 수도 있다. 형질전환된 재조합 숙주를 폴리펩타이드 발현 조건에서 배양한 다음 정제하여 가용성 단백질을 얻는다. 재조합 숙주 세포는 바람직한 폴리펩타이드가 발현되도록 통상적인 발효 조건에서 배양할 수 있다. 이러한 발효 조건은 기술분야에 잘 알려져 있다. 마지막으로, 본원에서 제공된 폴리펩타이드는 황산 암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 친 화성 크로마토 그래피를 비롯한, 당업계에서 널리 공지된 다수의 방법 중 임의의 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다, 단백질 재폴딩(refolding) 단계는 필요에 따라 성숙한 단백질의 구성을 완료하는 데 사용할 수 있다. 최종적으로, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)가 최종 정제 단계에서 사용될 수 있다.

[0355] [0335] 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 바이러스 벡터이다. 예시적인 재조합 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 계통, 폭스바이러스 벡터 계통, 백시니아 바이러스 벡터 계통, 아데노바이러스 벡터 계통, 아데노바이러스-관련 바이러스 벡터 계통, 헤르페스 바이러스 벡터 계통, 및 알파 바이러스 벡터 계통을 포함한다. 바이러스 벡터는 살아있거나, 약독화되거나, 복제 조건적 또는 복제 결핍적, 비-병원성(결여), 복제 경쟁 바이러스 벡터일 수 있고 및/또는 예컨대 본 발명에서 제공된 변이체 면역조절 폴리펩타이드와 같은 이중 유전자 산물을 발현하도록 변형된다. 바이러스 생성을 위한 벡터 역시도 바이러스의 약화를 변경하기 위해 변형될 수 있고 여기에는 전사 또는 번역 로드를 증가 또는 감소시키는 방법이 포함된다.

[0356] [00336] 사용가능한 예시적인 바이러스 벡터로는 변형된 백시니아 바이러스 벡터 (예컨대, Guerra 외, J. Virol. 80:985-98 (2006); Tartaglia 외, AIDS Research and Human Retroviruses 8: 1445-47 (1992); Gheradi 외, J. Gen. Virol. 86:2925-36 (2005); Mayr 외, Infection 3:6-14 (1975); Hu 외, J. Virol. 75: 10300-308 (2001); 미국특허 Nos. 5,698,530, 6,998,252, 5,443,964, 7,247,615 및 7,368,116 참조); 아데노바이러스 벡터 또는 아데노바이러스-관련 바이러스 벡터 (예컨대, Molin 외, J. Virol. 72:8358-61 (1998); Narumi 외, Am

J. Respir. Cell Mol. Biol. 19:936-41 (1998); Mercier 외, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:6188-93 (2004); 미국특허 Nos. 6,143,290; 6,596,535; 6,855,317; 6,936,257; 7,125,717; 7,378,087; 7,550,296 참조); 쥐의 백혈병 바이러스(MuLV)에 기초한 것, 기본 원숭이 백혈병 바이러스 (GaLV), 에코트로픽(ecotropic) 레트로바이러스es, 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV), 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 및 이의 조합을 비롯한 레트로바이러스 벡터 (예컨대, Buchscher 외, J. Virol. 66:2731-39 (1992); Johann 외, J. Virol. 66: 1635-40 (1992); Sommerfelt 외, Virology 176:58-59 (1990); Wilson 외, J. Virol. 63:2374-78 (1989) ; Miller 외, J. Virol. 65:2220-24 (1991); Miller 외, Mol. Cell Biol. 10:4239 (1990) ; Kolberg, NIH Res. 4:43 1992; Cornetta 외, Hum. Gene Ther. 2:215 (1991) 참조); 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1), HIV-2, 고양이의 면역결핍 바이러스 (FIV), 말의 감염성 빈혈 바이러스, 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV), 및 마에디/비스나 (maedi/visna) 바이러스에 기초한 것과 같은 렌티바이러스 벡터 (예컨대, Pfeifer 외, Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2: 177-211 (2001); Zufferey 외, J. Virol. 72: 9873, 1998; Miyoshi 외, J. Virol. 72:8150, 1998; Philpott 및 Thrasher, Human Gene Therapy 18:483, 2007; Engelman 외, J. Virol. 69: 2729, 1995; Nightingale 외, Mol. Therapy, 13: 1121, 2006; Brown 외, J. Virol. 73:9011 (1999); WO 2009/076524; WO 2012/141984; WO 2016/011083; McWilliams 외, J. Virol. 77: 11150, 2003; Powell 외, J. Virol. 70:5288, 1996 참조) 또는 이들의 임의의 변이체, 및/또는 전술한 임의의 바이러스를 생성하는데 사용가능한 벡터를 들 수 있다. 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 패키징 세포주에서와 같이 RNA 바이러스에 대한 경우처럼, 바이러스 계놈의 발현을 조절할 수 있는 프로모터 또는 인핸서 서열과 같은 조절 사열을 포함할 수 있다 (예컨대, 미국특허 Nos.5,385,839 및 5,168,062 참조).

[0357] [00337] 일부 측면에서, 핵산 또는 발현 벡터는 적절한 발현 조절 서열에 작동적으로 연결된 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열의 벡터 내로의 삽입 전 또는 후에, 이 작동가능한 연결을 실현하는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 조절 서열의 예로는 프로모터, 액티베이터, 인핸서, 오퍼레이터, 리보솜 결합 부위, 개시 신호, 종결 신호, 캡 신호, 폴리아데닐화 신호 및 전사와 번역의 조절과 관련된 기타 신호를 들 수 있다. 프로모터는 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 서열의 일부에 작동적으로 연결될 수 있다.

[0358] [00338] 전사 조절 서열은 RNA 합성 개시를 지시하기에 충분한 프로모터 영역을 포함한다. 적합한 진행 프로모터로는 마우스 메탈로티오네인 I 유전자의 프로모터(Hamer et al, J. Molec. Appl Genet. 1:273 (1982)), 헤르페스 바이러스의 TK 프로모터(McKnight, Cell 31:355 (1982)), SV40 초기 프로모터(Benoist et al, Nature 290:304 (1981)), Rous 육종 바이러스 프로모터(Gorman et al, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 79:6777 (1982)), 사이토메갈로바이러스 프로모터(Foecking et al, Gene 45:101 (1980)), 및 마우스 유방 종양 바이러스 프로모터 (일반적으로 Etcheverry, "Expression of Engineered Proteins in Mammalian Cell Culture," in Protein Engineering: Principles and Practice, Cleland et al. (eds.), 페이지 163-181 (John Wiley & Sons, Inc. 1996) 참조)를 들 수 있다. 프로모터와 인핸서의 한 가지 유용한 조합은 골수증식성 육종 바이러스 프로모터와 인간 사이토메갈로바이러스 인핸서에 의해 제공된다.

[0359] [00339] 대안적으로, 박테리오파지 T3 RNA 폴리머라제 프로모터와 같은 원핵 프로모터는 원핵 프로모터가 진행 프로모터에 의해 조절되는 경우 포유동물 세포에서 면역조절 단백질의 생산을 제어하는 데 사용될 수 있다(Zhou et al, Mol Cell. Biol. 10: 4529 (1990), 및 Kaufman 등, Nucl. Acids Res. 19:4485 (1991)).

[0360] [00340] 발현 벡터는 인산칼슘 형질감염, 리포솜-매개 형질감염, 미세발사체-매개 전달, 전기천공법 등을 포함하는 다양한 표준 기술을 사용하여 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 형질감염된 세포는 숙주 세포 계놈에 안정적으로 통합된 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 제공하기 위해 선택되고 증식될 수 있다. 벡터를 진행 세포에 도입하는 기술 및 우세한 선택 마커를 사용하여 이러한 안정한 형질전환체를 선택하는 기술은 예를 들어 Ausubel(1995) 및 Murray(ed.), Gene Transfer and Expression Protocols(Humana Press 1991)에 설명되어 있다.

[0361] [00341] 예를 들어, 하나의 적절한 선별 마커는 항생제 네오마이신에 대한 내성을 제공하는 유전자이다. 이 경우 선택은 G-418 등과 같은 네오마이신계 약물의 존재 하에 수행된다. 선택 시스템은 또한 "증폭"이라고 하는 과정인 관심 있는 유전자의 발현 수준을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 증폭은 낮은 수준의 선택체의 존재 하에 형질감염체를 배양한 다음 도입된 유전자 생성물을 높은 수준으로 생산하는 세포를 선택하기 위해 선택체의 양을 증가시킴으로써 수행된다. 적합한 증폭 가능한 선택 마커는 메토크세이트에 대한 내성을 부여하는 디하이드로폴레이트 환원효소이다. 다른 약물 내성 유전자(예컨대 하이그로마이신 내성, 다제 내성, 퓨로마이신 아세틸트랜스퍼라제)도 사용할 수 있다. 대안적으로, 녹색 형광 단백질과 같은 변경된 표현형 또는 CD4, CD8, 클래스 I

MHC, 태반 알칼리 포스파타아제와 같은 세포 표면 단백질과 같은 변경된 표현형을 도입하는 마커를 이용하여, FACS 분류 또는 비드 분리 기술에 의해, 형질감염되지 않은 세포로부터 형질감염된 세포를 분류할 수 있다.

[0362] [0342] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 폴리펩타이드는 합성법에 의해서도 만들어질 수 있다. 고상 합성법이 개별적인 펩타이드를 만드는 바람직한 기술인데 이는 이 기술이 소형 펩타이드 제조시 비용면에서 가장 효율적인 방법이기 때문이다. 예컨대, 잘 알려진 고상 합성 기술에는 보호기, 링커, 및 고상 지지체의 사용, 그리고 특이적인 보호 및 탈보호 반응 조건, 링커 절단 조건, 스캐빈저의 사용, 및 고상 펩타이드 합성의 기타 측면을 이용하는 것이 포함된다. 이어서 펩타이드를 본원에 제공된 바와 같은 폴리펩타이드 내로 조립할 수 있다.

[0363] IV. 의약 조성물

[0364] [0343] 본원에 기재된 임의의 제공된 면역조절 단백질을 함유하는 조성물이 본원에 제공된다. 의약 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 의약 조성물은 예컨대 pH, 삼투압농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 조성물의 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 한 가지 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 중성 완충 식염수, 인산염 완충 염수 등과 같은 완충제; 글루코스, 만노스, 수크로즈 또는 텍스트란, 만니톨과 같은 탄수화물; 단백질; 글리신과 같은 폴리펩타이드 또는 아미노산; 항산화제; EDTA 또는 글루타티온과 같은 킬레이트제; 아주반트(예컨대 수산화알루미늄); 및 방부제를 포함할 수 있다.

[0365] [0344] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 분말, 캡슐 또는 정제와 같은 고체이다. 예를 들어, 의약 조성물의 성분들은 동결건조될 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 의약 조성물은 투여 전에 액체에 용해 또는 재조성된다.

[0366] [0345] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 액체, 예를 들어 수용액(예컨대 생리식염수 또는 링거액)에 용해된 면역조절 단백질이다. 일부 구체예에서, 의약 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 8.5 (예컨대 약 4.0 내지 약 5.0, 약 4.5 내지 약 5.5, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 6.0 내지 약 7.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 약 7.0 내지 약 8.0, 또는 약 7.5 내지 약 8.5)이다.

[0367] [0346] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 충전제, 바인더, 피복제, 보존제, 유회제, 향료, 감미료, 색소, 용매, 완충제, 킬레이트화제 또는 안정화제를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 충전제의 예로는 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 수크로스, 락토스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 말톨, 예비호화 전분, 옥수수 전분 또는 감자 전분을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 바인더의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 전분, 락토스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 젤라틴, 수크로스, 폴리에틸렌 글리콜, 메틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스를 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 피복제의 예로는 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 셀락, 옥수수 단백질 제인 또는 젤라틴을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 봉피제의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 글리콜산나트륨 전분을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 유회제의 예로는 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산 마그네슘 또는 스테아르산을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 보존제의 예로는 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산 또는 소르브산을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 감미료의 예로는 수크로스, 사카린, 아스파탐, 또는 소르비톨을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 완충제의 예로는 카보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 아세테이트, 포스페이트 또는 타르트레이트를 들 수 있다.

[0368] [0347] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 주사가 가능한 마이크로스피어, 생체-침식성 입자, 폴리머 화합물(폴리락트산, 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 같이, 제품의 지속 방출 또는 조절 방출을 위한 물질을 더 포함한다.

[0369] [0348] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 멸균된 것이다. 멸균은 멸균 여과막 또는 주사를 통해 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 이 방법을 이용한 멸균은 동결건조 전 또는 후에 수행될 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결건조 형태 또는 용액으로 보관될 수 있다. 이에 더해, 비경구용 조성물은 일반적으로 예컨대 피하주사용침에 의해 침투가능한 스토퍼를 구비한 정맥 용액 백 또는 바이알과 같이, 멸균 액세스 포트 또는 용기 내로 투입된다.

[0370] [0349] 약학적으로 허용가능한 담체는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물, 또는 비히클일 수 있다. 예를 들어, 담체는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료, 또는 이의 조성물일 수 있다. 담체의 각 성분은 제형내 다른 성분들과 공용성(compatible)이어야 한다는 점에서 "약학적으로 허용가능"하여야 한다. 담체는 또한 그것과 마주치게 되는 체내의 어느 조직, 장기 또는 신체 일부와의 접촉에도 적합하여야 하며, 이는 담체가 그의 치료적 장점을 과도하게 상회하는 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성과 같은 위험성 또는 이들의 임의의 조합을 지니서는 아니됨을 의미한다.

- [0371] [0350] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 대상자에게 투여된다. 일반적으로, 의약 조성물의 투여량 및 투여 경로는 표준 의약 실무에 따라 대상자의 크기와 상태에 따라 결정한다. 예를 들어, 치료적으로 유효한 투여량은 세포 배양 분석을 통해 또는 마우스, 래트, 토끼, 개, 돼지 또는 원숭이와 같은 동물 모델에서 초기에 평가될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 이러한 정보는 다시 인간에 사용되기에 유용한 투여량과 투여 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 정확한 투여량은 치료를 요하는 대상자와 관련된 여러 인자들을 고려하여 결정된다. 투여량 및 투여의 제반사항은 활성 화합물을 충분한 수준으로 제공하고 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려하여야 할 인자에는 대상자의 질병 상태의 위중도, 전반적인 건강 상태, 연령, 체중 및 성별, 투여 시기 및 투여 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 치료법에 대한 응답성이 포함된다.
- [0372] [0351] 장기적으로 작용하는 의약 조성물을, 특정 제형의 반감기 및 소거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 투여할 수 있다. 투여 빈도는 사용된 제형 내 분자들의 약력학적 파라미터에 따라 달라진다. 전형적으로, 조성물은 소망되는 효과가 투여량에 의해 달성될 때까지 투여된다. 조성물은 따라서 경시적으로 단회 투여 또는 다회 투여(동일 또는 상이한 농도/투여량으로)를 통해 투여되거나 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 또한 적절한 투여량의 강화가 일상적으로 구성된다. 적절한 투여량은 적절한 투여량-반응 데이터를 사용함으로써 확인할 수 있다.
- [0373] [0352] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 대상자에게 경구, 경피(transdermally), 흡입, 정맥내, 동맥내, 근육내, 상처부위로의 직접 적용, 외과수술 부위로의 적용, 복강내, 좌약, 피하, 피내, 경피(transcutaneously), 분무, 흉강내, 뇌실내(intraventricularly), 관절내, 안내 또는 척수강내(intraspinally)를 비롯한 임의의 경로를 통해 대상자에게 투여된다.
- [0374] [0353] 제공된 의약 제형은 예컨대 정맥 주입에 적합한 형태일 수 있다.
- [0375] [0354] 일부 구체예에서, 의약 조성물의 투여량은 단일 투여량 또는 반복 투여량이다. 일부 구체예에서, 상기 투여량은 대상자에게 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 또는 그 이상 주어진다. 일부 구체예에서는, 1주일에 약 1회 이상(예컨대 약 2 또는 more, 약 3회 이상, 약 4회 이상, 약 5회 이상, 약 6회 이상, 또는 약 7회 이상) 투여된다. 일부 구체예에서, 수일, 수주일, 수개월 또는 수년의 기간에 걸쳐 복수회로 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 코스는 약 1회 이상의 투여 (예컨대 약 2회 이상의 투여, 약 3회 이상의 투여, 약 4회 이상의 투여, 약 5회 이상의 투여, 약 7회 이상의 투여, 약 10회 이상의 투여, 약 15회 이상의 투여, 약 25회 이상의 투여, 약 40회 이상의 투여, 약 50회 이상의 투여, 또는 약 100회 이상의 투여)이다.
- [0376] [0355] 일부 구체예에서, 의약 조성물의 투여량은 대상자 체중 1 kg 당 약 1 μ g 이상의 단백질(예컨대 대상자 체중 1 kg 당 약 2 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 5 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 10 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 25 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 50 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 100 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 250 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 500 μ g 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 1 mg 이상의 단백질, 대상자 체중 1 kg 당 약 2 mg 이상의 단백질, 또는 대상자 체중 1 kg 당 약 5 mg 이상의 단백질)이다.
- [0377] **V. 면역조절 단백질의 활성 및 면역조절을 평가하기 위한 방법**
- [0378] [0356] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 TACI 융합 단백질과 같은 제공된 면역조절 단백질은 면역조절 활성을 나타낸다. TACI 융합 단백질과 같은 제공된 면역조절 단백질은 B 세포 증식, 분화 또는 생존 중 하나 이상과 같은 B 세포 활성을 조절할 수 있다.
- [0379] [0357] 면역조절 단백질의 기능은 동족 결합 파트너에 결합하는 단백질의 능력을 평가하기 위한 다양한 접근법을 사용하여 검사할 수 있다. 예를 들어, APRIL 또는 BAFF에 대한 결합에 대해 TACI 융합 단백질을 평가할 수 있다. 결합 친화도를 평가하고/하거나 결합 분자(예를 들어, 면역조절 단백질)가 특정 결합 파트너에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하기 위한 다양한 검정이 알려져 있다. 예를 들어 잘 알려진 다수의 결합 검정 중 임의의 것을 사용함으로써 결합 파트너, 예를 들어 APRIL 또는 BAFF에 대한 결합 분자, 예컨대 면역조절 단백질의 결합 친화도를 결정하는 것은 숙련된 기술자의 수준 내에 있다. 다양한 결합 검정이 공지되어 있고, 이의 비제한적인 예로는 ELISA K_D, KinExA, 유세포측정법 및/또는 표면 플라즈몬 공명 장치를 들 수 있고, 본원에 기재된 것을 포함한다. 이러한 방법에는 BIAcore®, Octet® 또는 유세포 분석법을 포함하는 방법이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석을 사용하여 두 단백질 사이의 복합체의 결합 동역학 및 상수를 결정하기 위해 BIAcore® 기구가 사용될 수 있다(예컨대, Scatchard *et al.*, *Ann.*

NY Acad. 51 :660, 1949; Wilson, *Science* 295 : 2103, 2002; Wolff *et al.*, *Cancer Res.* 53:2560, 1993; 및 미국특허 Nos. 5,283,173, 5,468,614 및 패밀리 간행물 참조). SPR은 분자가 표면에 결합하거나 분리될 때 센서 표면에서 분자 농도의 변화를 측정한다. SPR 신호의 변화는 표면에 가까운 질량 농도의 변화에 정비례하므로 두 분자 사이의 결합 동역학을 측정할 수 있다. 복합체에 대한 해리 상수는 버퍼가 칩 위로 통과할 때 시간에 대한 굴절률의 변화를 모니터링하여 결정할 수 있다. 하나의 단백질과 다른 단백질의 결합을 측정하기 위한 다른 적합한 검정은 예를 들어 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA) 및 방사면역검정(RIA)과 같은 면역검정 또는 형광, UV 흡수, 원형 이색성 또는 핵 자기 공명(NMR)을 통해 단백질의 분광학적 또는 광학적 특성의 변화를 모니터링하여 결합을 측정하는 것을 포함한다. 다른 예시적인 검정은 웨스턴 블롯, ELISA, 분석적 초원심분리, 분광법, 유세포측정법, 시퀀싱 및 발현된 폴리뉴클레오타이드의 검출 또는 단백질 결합을 위한 기타 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0380] [0358] 제공된 면역조절 단백질은 또한 B 세포 활성의 조절을 평가하기 위한 다양한 평가 중 임의의 것에서 평가될 수 있다. 이러한 분석 중 하나는 세포 증식 분석이다. 세포는 시험 화합물(예컨대 면역조절 단백질)의 존재 또는 부재 하에 배양되고, 세포 증식은 예를 들어 삼중수소화된 티미딘의 혼입을 측정하거나 3-(4,5- 디메틸 티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드(MTT)의 대사 분해에 기반한 비색 분석법에 의해 탐지된다(Mosman, J. Immunol. Meth. 65: 55-63, 1983). 대체 분석 형식은 리포터 유전자를 발현하도록 추가로 조작된 세포를 사용한다. 리포터 유전자는 수용체 연결 경로에 반응하는 프로모터 요소에 연결되며 분석은 리포터 유전자의 전사 활성화를 감지한다. 세포 추출물에서 용이하게 검정되는 수많은 리포터 유전자, 예를 들어 대장균 lacZ, 클로로암페니콜 아세틸 트랜스퍼라제(CAT) 및 혈청 반응 요소(SRE)가 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Shaw *et al.*, *Cell* 56:563-72, 1989 참조). 예시적인 리포터 유전자는 루시페라제 유전자이다(de Wet *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 7:725, 1987). 루시페라제 유전자의 발현은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 발광에 의해 검출된다(예를 들어, Baumgartner *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:29094-101, 1994; Schenborn and Goiffin, *Promega Notes* 41:11, 1993). 루시페라제 활성 검정 키트는 예를 들어 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가 코퍼레이션으로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0381] [0359] 제공된 면역조절 단백질은 Gross *et al.*, 국제 공개 번호 W000/40716에 기재된 바와 같이 가용성 APRIL 또는 BAFF에 의한 인간 B 세포의 자극을 억제하는 능력을 특징으로 할 수 있다. 간단히 말해서, 인간 B 세포는 CD19 자기 비드 분리(예컨대 Miltenyi Biotec Auburn, CA)를 사용하는 것과 같이 말초 혈액 단핵 세포로부터 분리된다. 정제된 B 세포는 예를 들어 가용성 APRIL의 존재 하에, 그리고 추가로 적정 농도의 면역조절 단백질의 존재 하에 자극 조건 하에 배양될 수 있다. B 세포는 증식 염료로 표지될 수 있거나 증식을 측정하기 위해 1 μ Ci ^{3} H-티미딘으로 표지될 수 있다. B 세포의 수는 시간이 지남에 따라 결정될 수 있다.

[0382] [0360] NF- κ B, NFAT-1 및 AP-1과 같은 전사 인자의 작동 가능한 제어 하에 리포터 유전자를 발현하는 리포터 세포주를 TACI 또는 BCMA를 발현하도록 만들 수 있다. 예를 들어, 리포터 세포는 Jurkat 및 기타 B 림프종 세포주를 포함할 수 있다. 가용성 BAFF 또는 APRIL 리간드와 이들 세포와의 인큐베이션은 이들 구조에서 리포터 유전자를 통해 신호를 보낸다. 이 신호전달을 조절하기 위해 제공된 면역조절 단백질의 효과를 평가할 수 있다.

[0383] [0361] 잘 확립된 동물 모델은 자가면역 또는 염증 상태를 포함하는 특정 질병 상태에서 제공된 면역조절 단백질의 생체 내 효능을 테스트하는 데 사용할 수 있다. 예를 들어, 자가면역 질환의 동물 모델은 예를 들어 SLE (진신성 홍반성 루푸스)의 모델 역할을 하는 MRL-lpr/lpr 또는 NZB X NZW F1 동종 마우스 계통을 포함한다. 이러한 동물 모델은 당업계에 공지되어 있다[참조: 예를 들어 *Autoimmune Disease Models A Guidebook*, Cohen and Miller eds. Academic Press]. 뉴질랜드 블랙(NZB) 마우스와 뉴질랜드 화이트(NZW) 마우스 사이의 교배 자손은 인간의 SLE와 매우 유사한 자발적인 형태의 SLE를 발생시킨다. NZBW로 알려진 새끼 쥐는 생후 1개월에 T 세포에 대한 IgM 자가항체가 발생하기 시작하고 5-7개월이 되면 Ig 항-DNA 자가항체가 지배적인 면역글로불린이 된다. 폴리클로날 B 세포 과잉활성으로 인해 자가항체의 과잉 생산을 초래된다. 이러한 자가항체, 특히 단일 가닥 DNA에 대한 자가항체의 침착은 임상적으로 단백뇨, 질소혈증 및 신부전으로 인한 사망으로 나타나는 사구체신염의 발병과 관련이 있다. 신부전은 자발적인 SLE에 걸린 쥐의 주요 사망 원인이며 NZBW 계통에서는 이 과정이 만성적이고 완치된다. 이 질병은 수컷보다 암컷에서 더 빠르고 심각하며 수컷의 경우 406일이지만 암컷의 평균 생존 기간은 245일에 불과하다. 많은 암컷 마우스가 생후 7-9개월에 증상(단백뇨)을 보이는 반면, 일부는 증상이 나타날 때 훨씬 더 어리거나 나이가 많을 수 있다. NZBW 마우스에서 보이는 치명적인 면역 신염은 인간 SLE에서 보이는 사구체신염과 매우 유사하므로, 이 자발적 쥐 모델은 잠재적인 SLE 치료제의 테스트에 매우 매력적이다(Putterman and Naparstek, *Murine Models of Spontaneous Systemic Erythematosus*, *Autoimmune Disease Models: A Guidebook*, 14장, pp. 217-34, 1994; Mohan *et al.*, *J. Immunol.* 154:1470-80, 1995; 및 Daikh *et*

al., *J. Immunol.* 159:3104-08, 1997). 제공된 면역조절 단백질을 이들 마우스에 투여하여 증상을 완화시키는 효능 및 질병 과정의 변경을 평가할 수 있다.

[0384] [0362] 염증 및 루푸스-유사 질환의 또 다른 마우스 모델은 SLE의 bm12 유도성 마우스 모델이다 (Klarquist and Janssen, 2015. *J. Vis. Exp.* (105), e53319). 암컷 IA^{bm12} B6(C)-H2 - Ab1^{bm12}/KhEgJ('bm12') 마우스의 비장 세포 현탁액을 암컷 C57BL/6NJ 수혜자 마우스로 입양 전달한다. H2-Ab1^{bm12} H2-Ab1^b와 3 개의 뉴클레오타이드가 다르므로 MHC 클래스 II IA 분자의 β 사슬에서 3개의 아미노산이 변경 된다. 수용체 항원 제시 세포에 의한 공여자 bm12 CD4+ T 세포의 동종활성화(alloactivation)는 자가항체 생성, 면역 세포 부분집합의 변화 및 가벼운 신장 질환을 포함하여 SLE와 매우 유사한 증상을 가진 만성 GVHD를 유발한다. 면역 복합체 침착을 동반한 사구체신염은 주로 IgG1, IgG2b, IgG2c 및 IgG3 항체에 결합된 자가항원으로 구성된 모델에서 늦게 발생한다. 이 모델의 중점에는 항-dsDNA 항체의 농도, 특정 IgG 이소형, 혈액 요소 질소(BUN) 및 혈청의 크레아티닌, 비장 및 자궁 경부 LN의 면역 세포 하위 집합 구성, 신장 조직학이 포함될 수 있다.

[0385] [0363] 일부 구체예에서, 쇼그렌 증후군(SjS)에 대한 마우스 모델이 사용될 수 있다. SjS 질병과 당뇨병 발병 가속화는 Zhou 등 [2016 Sci. Rep. 6, 39105]이 발표한 프로토콜의 변형된 버전을 기반으로 항 마우스(m) PD-L1 항체로 반복 투여를 사용하여 당뇨병에 걸리기 쉬운 비-비만 당뇨병(NOD) 마우스에서 유도될 수 있다. 6주령부터 마우스에게 연구 0일, 2일, 4일 및 6일에 100μg의 항-PD-L1 항체를 복강내(IP) 주사하고 제공되는 면역조절 단백질로 다양한 날에 치료한다. 나이브 마우스는 중점 분석을 위한 대조군으로 포함된다. 모든 마우스는 전형적으로 연구 10일째에 종료하고 각 마우스로부터의 턱밑 샘(SMG) 및 췌장을 조직병리학 평가를 위해 수집하여 침샘염 및 췌도염의 징후 및 중증도를 평가한다. 혈당 수치는 다양한 날에 측정할 수 있다.

[0386] [0364] 일부 구체예에서, 실험적 알레르기성 뇌척수염(EAE)에 대한 마우스 모델이 사용될 수 있다. 이 모델은 인간 다발성 경화증과 유사하며 수초 염기성 단백질(MBP) 또는 단백질질 단백질(PLP)과 같은 신경단백질에 대한 T 세포 활성화의 결과로 탈수초화를 일으킨다. 항원을 접종하면 CD4+, 클래스 II MHC 제한 T 세포(Th1)가 유도된다. EAE에 대한 프로토콜의 변화는 모델의 급성, 만성-재발 또는 수동 전이 변형을 생성할 수 있다(Weinberg et al., *J. Immunol.* 162:1818-26, 1999; Mijaba et al., *Cell. Immunol.* 186 :94-102, 1999; 및 Glabinski, *Meth. Enzym.* 288:182-90, 1997). 증상을 개선하고 질병 경과를 변경하기 위해 제공된 면역조절 단백질의 투여가 평가될 수 있다.

[0387] [0365] 일부 구체예에서, 인간 류마티스 관절염(RA)과 매우 유사한 만성 염증성 관절염이 마우스에서 발생하는 콜라겐-유도 관절염(CIA) 모델이 사용될 수 있다. CIA는 RA와 유사한 면역학적 및 병리학적 특징을 공유하기 때문에 잠재적인 인간 항염증 화합물을 스크리닝하기 위한 이상적인 모델이 된다. CIA 모델을 사용하는 또 다른 이점은 병인의 메커니즘이 알려져 있다는 것이다. II형 콜라겐의 T 세포 및 B 세포 에피토프가 규명되었으며, 면역 매개성 관절염과 관련된 다양한 면역학적(지연형 과민증 및 항콜라겐 항체) 및 염증성(사이토카인, 케모카인 및 기질 분해 효소) 매개변수가 규명되어 이 모델에서 시험 화합물 효능을 평가하는데 사용될 수 있다 (Wooley, *Curr. Opin. Rheum.* 3:407-20, 1999; Williams et al., *Immunol.* 89:9784-788, 1992; Myers et al., *Life Sci.* 61:1861-78, 1997; 및 Wang et al., *Immunol.* 92:8955-959, 1995). 증상을 개선하고 질병 경과를 변경하기 위해 제공된 면역조절 단백질의 투여가 평가될 수 있다.

[0388] [0366] 일부 구체예에서, 천식과 같은 기관지 감염에 대한 모델은 마우스에 오브알부민을 주사하고 천식과 유사한 기관지에서 천식 반응을 생성하는 항원으로 코를 재자극할 때 생성될 수 있다. 증상을 개선하고 질병 경과를 변경하기 위해 제공된 면역조절 단백질의 투여가 평가될 수 있다.

[0389] [0367] 일부 구체예에서, 중증 근무력증(MG)은 뮌린 모델이 이용가능한 또 다른 자가면역 질환이다. MG는 니코틴성 아세틸콜린 수용체(AChR)에 대한 자가항체 생성과 관련된 신경근 전달 장애이다. 비정상적인 쇠약과 운동 시 피로를 포함하는 임상적 특징이 MG에서 나타나거나 유전된다. MG의 마우스 모델이 확립되었다. (Christadoss et al., *Establishment of a Mouse Model of Myasthenia Gravis which Mimics Human Myasthenia Gravis Pathogenesis for Immune Intervention*, in *Immunobiology of Proteins and Peptides VIII*, Atassi and Bixler, eds., 1995, pp. 195-99.) 실험적 자가면역 중증 근무력증(EAMG)은 AChR에 대한 항체의 존재를 특징으로 하는 항체 매개 질병이다. 이 항체는 수용체를 파괴하여 결합이 있는 신경근 전기 자극을 유발하여 근육 약화를 초래한다. EAMG 모델에서 마우스는 니코틴성 아세틸콜린 수용체로 면역화된다. MG의 임상 징후는 두 번째 예방접종 후 몇 주 후에 확인해진다. EAMG는 방사면역측정법(Christadoss and Dauphinee, *J. Immunol.* 136:2437-40, 1986; and Lindstrom et al., *Methods Enzymol.* 74:432-60, 1981)에 의한 AChR 항체의 혈청 수준 측정, 근육 AChR 또는 근전도 측정(Wu et al. *Protocols in Immunology*. Vol. 3, Eds. Coligen, Kruisbeak,

Margulies, Shevach, and Strober. John Wiley and Sons, New York, p. 15.8.1, 1997)을 포함하는 여러 방법으로 평가된다..

- [0390] [0368] 생체내 모델의 또 다른 용도는 면역조절 단백질을 투여하고 T 및 B 세포 반응을 측정 후 동물에 항원 펩티드를 전달하는 것을 포함한다. T 세포 의존성 및 T 세포 독립적 면역 반응은 Perez-Melgosa et al., *J. Immunol.* 163:1123-7, 1999에 설명된 바와 같이 측정가능하다. B 세포 반응에 대한 효과를 측정하기 위해, 동물에게 정규 항원 펩티드(예를 들어, 키흐 림프 헤마시아닌(KLH), 양 적혈구 세포(SRBC), 오브알부민 또는 콜라겐) 후 제공된 면역조절 단백질을 투여할 수 있다.
- [0391] [0369] 약동학 연구는 생체내에서 이러한 폴리펩타이드의 분포 및 반감기를 결정하기 위해 방사성 표지된 면역조절 단백질과 함께 사용될 수 있다.
- [0392] **VI. 치료 적용**
- [0393] [0370] 본원에 기술된 의약 조성물(예를 들어, 본원에 기술된 TACI-Fc와 같은 면역조절 단백질을 포함하는 의약 조성물 포함)은 질병 치료와 같은 다양한 치료 적용에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서 의약 조성물은 포유동물에서 염증성 또는 자가면역 장애, 암, 장기 이식, 바이러스 감염 및/또는 박테리아 감염을 치료하기 위해 사용된다. 의약 조성물은 질환을 치료하기 위해 면역 반응을 조절(예를 들어, 감소)할 수 있다.
- [0394] [0371] 그러한 방법 및 용도는 예를 들어, 분자 또는 분자를 함유하는 조성물을 질병, 병태 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여하는 것과 관련된 치료 방법 및 용도를 포함한다. 기재된 바와 같은 일부 경우에, 질병, 병태 또는 장애는 자가면역 또는 염증성 질병 또는 장애이다. 일부 구체예에서, 분자 또는 조각된 세포는 질병 또는 장애의 치료를 달성하기 위한 유효량으로 투여된다. 용도에는 면역조절 단백질을 함유하는 분자의 용도 및 그러한 치료 방법을 수행하기 위한 약제의 제조에 있어서의 용도가 포함된다. 일부 구체예에서, 방법은 제공된 면역조절 단백질, 또는 이를 포함하는 조성물을 질병 또는 병태를 갖거나 가질 것으로 의심되는 대상체에게 투여함으로써 수행된다. 일부 구체예에서, 방법은 대상체에서 질병, 장애 또는 병태 또는 장애를 치료한다.
- [0395] [0372] 예시적인 대상체는 농장 동물, 가축 및 인간 환자와 같은 포유동물 대상을 포함한다. 특정 실시예에서, 대상체는 인간이다.
- [0396] [0373] 본원에 기술된 의약 조성물은 질병 치료와 같은 다양한 치료 적용에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서 의약 조성물은 포유동물에서 염증성 또는 자가면역 장애, 장기 이식, 바이러스 감염 및/또는 박테리아 감염을 치료하기 위해 사용된다. 의약 조성물은 질환을 치료하기 위해 면역 반응을 조절할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 염증성 또는 자가면역 장애의 치료 또는 장기 이식에 유용할 수 있는 면역 반응을 억제한다.
- [0397] [0374] 제공된 방법은 비제한적인 예로서, 면역 체계 및 면역 체계 반응의 변형 또는 조절이 이로운 포유동물에서 다양한 면역 체계 질병 또는 상태를 치료하기 위한 예방적 또는 치료적 방법을 비롯한 다양한 적용례에서 유용할 것으로 여겨진다. 예를 들어, 면역 반응을 억제하는 것은 수혜자에 의한 기증자로부터의 조직, 세포 또는 장기 이식 거부를 억제하기 위한 예방 및/또는 치료 방법에 유익할 수 있다. 치료적 맥락에서, 포유동물 대상체는 전형적으로 면역계 질환 또는 병태를 갖는 개체이고, 투여는 질환 또는 병태의 추가 진행을 방지하기 위해 수행된다.
- [0398] [0375] TACI 융합 단백질을 포함하는 제공된 면역조절 단백질은 자가면역 질환, B 세포 암, 면역조절, EBD 및 임의의 항체-매개 병리(예컨대 ITCP, 중증 근무력증 등), 신장 질환, 간접 T 세포 면역 반응, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 면역조절 단백질(예컨대 TACI-Fc)의 투여는 면역 반응 동안 B 세포 반응을 특이적으로 조절할 수 있다. 추가로, 제공된 면역조절 단백질의 투여는 B 세포 발달, 다른 세포의 발달, 항체 생성 및 사이토카인 생성을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 제공된 면역조절 단백질의 투여 또는 사용은 또한 예를 들어 BAFF 또는 APRIL의 증식 효과를 중화함으로써 B 세포 통신을 조절할 수 있다.
- [0399] [0376] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 염증성 또는 자가면역 장애의 치료 또는 장기 이식에 유용할 수 있는 면역 반응을 억제한다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 B 세포 자극 수용체의 길항제 활성을 나타내어 면역 반응을 감소 또는 감소시키는 면역조절 단백질을 함유한다.
- [0400] [0377] 일부 구체예에서, 조성물은 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 면역조절 단백질을 함유하는 치료 조성물을 면역계 질환(예를 들어, 자가면역 질환)을 앓고 있는 대상체에게 투여하면 이러한 면역계 공격 또는 이와 관련된 생물학적 반응이 억제 또는 억제될 수 있다. 건강한 신체

조직에 대한 이러한 면역 체계 공격을 억제함으로써 건강한 조직에 대한 이러한 공격에 의해 발생하거나 이와 관련된 신체적 증상(예컨대 통증, 관절 염증, 관절 부종 또는 압통)을 감소 또는 완화할 수 있으며 생물학적 및 물리적 손상 면역 체계 공격으로 인해 발생하거나 이와 관련된 공격을 감소, 지연 또는 중단시킬 수 있다. 예방적 맥락에서, 대상체는 면역계 질환, 장애 또는 병태를 갖거나, 이에 걸리기 쉽거나, 이를 나타내는 것으로 여겨지는 사람일 수 있으며, 투여는 전형적으로 질환, 장애 또는 병태의 진행을 방지하고, 증상, 징후 또는 그와 관련된 생물학적 반응을 억제 또는 완화하며, 그로부터 잠재적으로 발생할 수 있는 신체 손상을 방지하고/하거나 대상체의 신체 기능을 유지 또는 개선한다.

[0401] [0378] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 의약 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 면역 복합체 침착에 의해 매개되는 임의의 질환 (예를 들어, 루푸스 신염, 혈관염); 경로에 대한 직접적인 간섭(예를 들어 치명적인 항인지질 항체 증후군, 중증 근무력증 위기, 항-Jo-1 질병); 세포에 대한 옹소닌화 또는 직접적인 손상(예컨대 특발성 혈소판감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈); 동종이식의 항체-매개 거부(예컨대 고도로 감각된 신장 이식 환자); 또는 생물학적 대체 인자, 백터(예컨대 항인자 8)에 대한 항약물 항체에 의해 매개되는 질병이다..

[0402] [0379] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 의약 조성물에 의해 치료될 수 있는 염증성 및 자가면역 장애, 병태 또는 질환은 글루코코르티코이드 없이 발적 예방을 포함하는 전신성 홍반성 루푸스 (SLE); 쇼그렌 증후군; 원발성 담즙성 간경변증(PBC); 전신성 경피증; 다발근염; 당뇨병 예방; IgA 신병증; IgA 혈관염; B 세포 암, 예를 들어 골수종; 다발성 경화증 또는 시신경염이다.

[0403] [0380] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 예비(pre)-B 또는 B-세포 백혈병, 예컨대 형질 세포 백혈병, 만성 또는 급성 림프구성 백혈병, 골수종 예컨대 다발성 골수종, 형질 세포 골수종, 내피 골수종 및 거대 세포 골수종, 및 비호지킨스 림프종과 같은 림프종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 임의의 구체예 중 일부에서, 골수종의 유형은 다발성 골수종, 형질세포종, 다발성 고립성 형질세포종 및/또는 골수의 골수종을 포함한다. 임의의 구체예 중 일부에서, 골수종의 유형은 경계 골수종, 비분비성 골수종 및/또는 IgD 또는 IgE 골수종을 포함한다.

[0404] [0381] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 질병 치료에 사용하기 위해 B-림프구의 작용을 선택적으로 차단하기 위한 면역억제제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 자가면역 질환은 조직 파괴 및 질환 악화에 기여하는 자가항체의 생성을 특징으로 한다. 자가항체는 또한 면역 복합체 침착 합병증의 발생을 유발할 수 있고 신부전, 신경통 증상 및 사망을 포함하는 전신성 홍반성 루푸스의 많은 증상을 유발할 수 있다. 세포 반응과 독립적으로 항체 생산을 조절하는 것 역시도 많은 질병 상태에서 유익할 것이다. B 세포는 또한 류마티스 관절염에서 관절염 유발성 면역글로불린의 분비에 역할을 하는 것으로 나타났다. B 세포의 작용을 억제, 차단 또는 중화하여 항체 생성을 억제하는 제공된 면역조절 단백질의 방법 및 용도는 중증 근무력증, 류마티스 관절염, 다관절 경과 소아 류마티스 관절염 및 건선 관절염과 같은 자가면역 질환의 치료에 유익할 것이다.

[0405] [0382] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 자가면역 질환과 관련될 수 있거나 관련되지 않을 수 있는 말기 신장 질환과 관련하여 B-세포의 작용을 차단하거나 중화시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 또한 면역학적 신장 질환을 치료하는데 유용할 것이다. 이러한 방법은 막성 신병증, IgA 신병증 또는 버거병, IgM 신병증, IgA 혈관염, 굿파스처병, 감염후 사구체신염, 사구체증식성 질환, 만성 림프성 백혈병, 미세변화 신증후군과 같은 질환과 관련된 사구체신염을 치료하는데 유용할 것이다. 이러한 방법은 또한 루푸스, 다발동맥염, 헤노흐-췌관염, 경피증, HTV 관련 질병, 아밀로이드증 또는 용혈성 요독 증후군과 같은 질병과 관련된 속발성 사구체신염 또는 혈관염을 치료하기 위한 치료적 적용으로서 작용할 것이다. 제공된 방법은 또한 간질성 신염 또는 만성 신우신염과 관련된 신우신염, 진통제 남용, 신석회증, 다른 체제에 의해 유발된 신병증, 신결석증, 또는 만성 또는 급성 간질성 신염을 치료하기 위한 치료 적용의 일부로서 유용할 것이다. 본원에 제공된 방법은 또한 신장 동맥 협착 또는 폐색 및 콜레스테롤 색전 또는 신장 색전을 포함하는 고혈압 또는 대혈관 질환의 치료에서 제공된 면역조절 단백질의 사용을 포함한다. 제공된 방법 및 용도는 또한 신장 또는 비뇨기과 신생물, 다발성 골수종, 림프종, 경계 신경병증 또는 아밀로이드증의 치료에 사용될 수 있다.

[0406] [0383] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질은 또한 천식 및 기관지염 및 폐기종과 같은 다른 만성 기도 질환의 치료에 사용될 수 있다. 제공된 면역조절 단백질은 또한 쇼그렌 증후군을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0407] [0384] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질의 방법 및 용도는 특히 이식편대숙주병 및 이식편 거부반응과 같은 치료적 용도를 위한 면역억제를 포함한다. 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질의 방법 및 용도는 인슐린 의존성 진성 당뇨병(IDDM) 및 크론병과 같은 자가면역 질환의 치료를 포함한다. 본원에서 제공되는 방법은

특히 관절통, 부기, 빈혈 및 기타 관련 증상을 완화하고 패혈성 쇼크를 치료하기 위해 만성 염증성 질환을 치료하기 위한 추가적인 치료적 가치를 가질 것이다.

- [0408] [0385] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 면역조절 단백질을 함유하는 의약 조성물에 의해 치료될 수 있는 염증 및 자가면역 장애의 예로는 이완불능증; 애디슨병; 성인 스틸병; 무감마글로불린혈증; 원형 탈모증; 아밀로이드증; 강직성 척추염; 항-GBM/항-TBM 신염; 항인지질 증후군; 자가면역 부신염(애디슨병); 자가면역 혈관부종; 자가면역 자율신경실조증; 자가면역 뇌척수염; 자가면역 간염; 자가면역 내이 질환(AIED); 자가면역 심근염; 자가면역 난소염; 자가면역 고환염; 자가면역 췌장염; 자가면역 다선성 증후군 II형(APS II); 자가면역 망막병증; 자가면역 갑상선 질환(AITD), 즉 하시모토병; 자가면역 두드러기; 축삭 및 신경 신경병증(AMAN); 발로병; 베체트병; 양성 점막 유전포창; 수포성 류천포창; 캐슬만병(CD); 셀리악병; 샤가스병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP); 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO); 처그-스트라우스 증후군(CSS) 또는 호산구성 육아종증(EGPA); 반흔성 유전포창; 코간 증후군; 냉응집병; 선천성 심장 차단; 콕사키 심근염; CREST 증후군; 크론병; 포진성 피부염; 피부근염; 데릭병(시신경척수염); 원판상 루푸스; 드레슬러 증후군; 자궁내막증; 호산구성 식도염(EoE); 호산구성 근막염; 결절성 홍반; 본태성 혼합 한랭글로불린혈증; 에반스 증후군; 섬유근육통; 섬유성 폐포염; 거대 세포 동맥염(측두 동맥염); 거대 세포 심근염; 사구체신염; Goodpasture 증후군; 다발 혈관염 육아종증; 그레이브스병; 길랭-바레 증후군; 하시모토 갑상선염; 용혈성 빈혈; 헤노흐-쑤라인 자반증(HSP); 헤르페스 임신 또는 천포창양 임신(PG); 화농땀샘염(HS)(Acne Inversa); 저감말글로불린혈증; IgA 신병증; IgA 혈관염; IgG4 관련 경화성 질환; 면역성 혈소판감소성 자반증(ITP); 봉입체 근염(IBM); 간질성 방광염(IC); 소아 관절염; 소아 당뇨병(제1형 당뇨병); 소아 근염(JM); 가와사키병; 램버트-이튼 증후군; 백혈구과괴성 혈관염; 편평 태선; 이끼 경화증; 결막염; 선형 IgA 질환(LAD); 낭창; 만성 라임병; 매니에르병; 현미경적 다발혈관염(MPA); 혼합 결합 조직 질환(MCTD); 무릎관절염; 무하-하버만병; 다초점 운동 신경병증(MMN) 또는 MMNCB; 다발성 경화증; 중증 근무력증; 근염; 기면증; 신생아 루푸스; 시신경 척수염; 호중구감소증; 안구반흔유전포창; 시신경염; 회문성 류머티즘(PR); PANDAS; 부신생물성 소뇌 변성(PCD); 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH); 패리 롬버그 증후군; 편평부염(말초 포도막염); 파소니지-터너 증후군; 천포창, 천포창 불가리스; 말초 신경증; 정맥주위 뇌척수염; 악성 빈혈(PA); POEMS 증후군; 결절성 다발동맥염; I, II, III형 다분비선 증후군; 류마티스성 다발근통; 다발근염; 심근경색 후 증후군; 심낭절개후 증후군; 원발성 담즙성 간경변; 원발성 경화성 담관염; 프로게스테론 피부염; 건선; 건선성 관절염; 순수적혈구무형성증(PRCA); 괴저성 농피증; 레이노 현상; 반응성 관절염; 반사성 교감신경 위축증; 재발성 다발연골염; 하지 불안 증후군(RLS); 후복막 섬유증; 류마티스열; 류마티스 관절염; 유육종증; 슈미트 증후군; 공막염; 경피증; 쇼그렌 증후군; 정자 및 고환 자가면역; 강직인간 증후군(SPS); 아급성 세균성 심내막염(SBE); 수작 증후군; 교감신경 안과(SO); 타카야수 동맥염; 측두 동맥염/거대 세포 동맥염; 혈소판감소성 자반증(TTP); 툴로사-헛트 증후군(THS); 횡단 척수염; 제1형 당뇨병; 궤양성 대장염(UC); 미분화 결합 조직 질환(UCTD); 포도막염; 혈관염; 백반증 또는 보그트-고야나기-하라다병을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0409] [0386] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질(예를 들어, TACI-Fc)은 경피증, 중증 근무력증, GVHD(급성 GVHD 또는 만성 GVHD 포함), 이식과 관련된 면역 반응; 항인지질 Ab 증후군; 다발성 경화증; 쇼그렌 증후군; IgG4 관련 질환; I형 당뇨병; 글루코코르티코이드 요법(GC) RA 또는 급성 루푸스 신염을 포함한 류마티스 관절염을 치료하는데 이용될 수 있다.
- [0410] [0387] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질(예를 들어, TACI-Fc)은 근위축성 측삭 경화증, 시신경 척수염, 횡단 척수염, CNS 자가면역, 길랭-바레 증후군, 신경낭포충증, 사르코이드증(T/혈청색소증), 처그-스트라우스 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 면역성 혈소판감소증(ITP), 애디슨병, 다발성근염 또는 피부근염을 치료하는 데 사용될 수 있다. .
- [0411] [0388] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질(예를 들어 TACI-Fc)은 IgA 신장병증, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), Jo-1 증후군과 같은 항합성효소 질환 또는 ANCA 혈관염을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0412] [0389] 일부 구체예에서, 제공된 면역조절 단백질(예를 들어, TACI-Fc)은 B 세포 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, B 세포 암은 BAFF 및 APRIL이 B 세포에 자가분비 생존 루프를 제공하는 데 관여하거나 관련된 암이다. 일부 구체예에서, 암은 B 세포 만성 림프구성 백혈병, 비호지킨 림프종 또는 골수종이다. 일부 구체예에서, 암은 골수종이다.
- [0413] [0390] 일부 구체예에서, 의약 조성물의 치료량이 투여된다. 전형적으로, 투여될 본 발명의 조성물의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 감염 정도 및 상태의 개인차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다. 특정 환

자에 대한 최적의 투여량 및 치료 요법은 질병의 징후에 대해 환자를 모니터링하고 그에 따라 치료를 조정함으로써 의학 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0414] [0391] 대상 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식 또는 이식을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기술된 조성물은 피하, 피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 정맥내(iv) 주사 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 치료 조성물은 피내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 다른 구체예에서, 치료학적 조성물은 iv 주사에 의해 투여된다.

[0415] [0392] 일부 구체예에서, 의약 조성물은 단일요법(즉, 단일 제제로서) 또는 조합 요법(즉, 하나 이상의 추가 면역억제제와 조합)으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 제제는 글루코코르티코이드(예컨대 프레드니손, 벡사메타손 및 하이드로코르티손), T 세포 및/또는 B 세포의 증식에 영향을 미치는 세포증식억제제(예컨대 푸린 유사체, 알킬화제, 또는 항대사물질), 항체(예를 들어, 항-CD20, 항-CD25 또는 항-CD3 모노클로날 항체), 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 에베롤리무스, 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 미코페놀레이트, 작은 생물학적 제제, 예컨대 핀골리모드 또는 미리오신, 인터페론 베타-1a와 같은 사이토카인, 인테그린 작용제 또는 인테그린 길항제이다.

[0416] IV. 제조 물품 및 키트

[0417] [0393] 또한 본 발명에서 설명된 의약 조성물이 적절히 포장된 제조 물품도 제공된다. 본 발명에 설명된 조성물(예컨대 안과용 조성물)에 적합한 포장의 예로는 바이알(예컨대 밀봉 바이알), 베셀, 앰플, 보틀, 단지, 유연성 포장(예컨대 밀봉 마일러 또는 비닐백) 등을 들 수 있다. 이러한 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0418] [0394] 또한 본원에 따라 본원에 설명된 의약 조성물(또는 제조 물품)을 포함하는 키트 역시도 제공되며, 이것은 예컨대 본원에 설명된 용도와 같은, 조성물의 사용 방법에 대한 지침(들)을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 설명된 키트는 또한 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지 및 포장 삽입물을 비롯하여 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 그 밖의 물질을, 본원에 설명된 임의의 방법을 수행하기 위한 지침과 함께 포함할 수도 있다.

[0419] VIII. 예시적인 구체예

[0420] [0395] 제공된 구체예는 다음과 같다:

[0421] 1. 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인 또는 그의 변이체인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 시스테인 풍부 도메인 2(CRD2)를 함유하지만 시스테인 풍부 도메인 1(CRD1) 전체를 결여하며, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

[0422] 2. 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인 또는 그의 변이체인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO:122에 제시된 위치와 관련하여 아미노산 잔기 67-118에 함유된, 아미노산 잔기 71-104로 구성된 인접 서열로 구성되고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.

[0423] 3. 구체예 1 또는 구체예 2에 있어서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 50 또는 51개의 아미노산 길이인, 면역조절 단백질.

[0424] 4. 구체예 1-3 중 어느 한 구체예에 있어서, 절단된 야생형 TACI 세포의 도메인은 SEQ ID NO: 122에 제시된 아미노산 잔기 68-110으로 구성되는 것인, 면역조절 단백질.

[0425] 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 한 구체예에 있어서, TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 아미노산의 서열로 구성되거나 또는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 그의 변이체인, 면역조절 단백질.

[0426] 6. SEQ ID NO:13에 제시된 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 그의 변이체로 구성된 절단된 TACI 폴리펩타이드인 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드를 포함하는, 면역조절 단백질.

[0427] 7. 구체예 1 내지 5 중 @, 절단된 TACI 폴리펩타이드 또는 그의 변이체는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 것인, 면역조절 단백질.

- [0428] 8. 구체예 1 내지 7 중 @, TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 1에 제시된 서열로 구성된 절단된 야생형 TACI 세포 외 도메인인, 면역조절 단백질.
- [0429] 9. 구체예 1 내지 7 중 @, TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된 절단된 야생형 TACI 세포 외 도메인인, 면역조절 단백질.
- [0430] 10. SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된 절단된 TACI 폴리펩타이드를 포함하는, 면역조절 단백질.
- [0431] 11. 구체예 1 내지 7 중 @, TACI 폴리펩타이드는 변이체 TACI 폴리펩타이드이고, 여기서 변이체 TACI 폴리펩타이드는 절단된 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 모두에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 면역조절 단백질.
- [0432] 12. 구체예 1 내지 7 및 11 중 @, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:122에 제시된 넘버링에 대응하는 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 면역조절 단백질.
- [0433] 13. 구체예 12에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택되는, 면역조절 단백질.
- [0434] 14. 구체예 12 또는 구체예 13에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V, 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0435] 15. 구체예 12-13 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T, L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D 또는 I87M/A101D인, 면역조절 단백질.
- [0436] 16. 구체예 12-15 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D인, 면역조절 단백질.
- [0437] 17. 구체예 12-15 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q인, 면역조절 단백질.
- [0438] 18. 구체예 12-16 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 26에 제시된 것인, 면역조절 단백질.
- [0439] 19. 구체예 12-15 및 17 중 @, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:27에 제시된 것인, 면역조절 단백질.
- [0440] 20. 구체예 1에 있어서, TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD) 또는 그의 특이적 결합 단편에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 TACI 폴리펩타이드인, 면역조절 단백질.
- [0441] 21. 적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드를 포함하는 면역조절 단백질로서, 여기서 적어도 하나의 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포외 도메인(ECD) 또는 그의 특이적 결합 단편에서 SEQ ID NO:122에 제시된 위치 넘버링에 대응하는 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0442] 22. 구체예 20 또는 구체예 21에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 TACI의 세포외 도메인 또는 그의 특이적 결합 부분으로 구성된 절단된 폴리펩타이드인, 면역조절 단백질.
- [0443] 23. 구체예 20-22 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO:122에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이중삼량체에 결합하는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0444] 24. 구체예 20-23 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 N-말단 메티오닌이 결여된 것인, 면역조절 단백질.

- [0445] 25. 구체예 20-24 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0446] 26. 구체예 20-25 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0447] 27. 구체예 20-25 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 기재된 서열로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0448] 28. 구체예 20-24 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 본질적으로 CRD2 도메인으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0449] 29. 구체예 20-24 및 28 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0450] 30. 구체예 20-24 및 28 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0451] 31. 구체예 20-30 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 W40R, Q59R, R60G, T61P E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 것인, 면역조절 단백질.
- [0452] 32. 구체예 20-31 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0453] 33. 구체예 20-32 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 K77E를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0454] 34. 구체예 20-32 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84G를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0455] 35. 구체예 20-32 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84Q를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0456] 36. 구체예 20-35 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T, R60G/Q75E/L82P, R60G/C86Y, W40R/L82P/F103Y, W40R/Q59R/T61P/K98T, L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D or I87M/A101D인 것인, 면역조절 단백질.
- [0457] 37. 구체예 20-32, 33 및 36 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D인, 면역조절 단백질.
- [0458] 38. 구체예 20-32, 35 및 36 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 Q75E/R84Q인, 면역조절 단백질.
- [0459] 39. 구체예 20-38 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 다에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 면역조절 단백질.
- [0460] 40. 구체예 11 또는 구체예 39에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인 면역조절 단백질.
- [0461] 41. 구체예 11 또는 구체예 39에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인 면역조절 단백질.
- [0462] 42. 구체예 11 또는 구체예 39에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL 및 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인 면역조절 단백질.
- [0463] 43. 구체예 11 및 39-42 중 어느 한 구체예에 있어서, BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합 친화도는 독립적으로 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배 초과로 증가

된 것인 면역조절 단백질.

- [0464] 44. 구체예 1-7 및 11-43 중 어느 한 구체예에 있어서:
- [0465] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하고; 또는
- [0466] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0467] 45. 구체예 1-7 및 11-43 중 어느 한 구체예에 있어서:
- [0468] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고; 또는
- [0469] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되는 것인, 면역조절 단백질.
- [0470] 46. 구체예 1-7, 11-43 및 45 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 26에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0471] 47. 구체예 1-7, 11-43 및 45 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 27에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0472] 48. 구체예 1-7, 11-43 및 45 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 107에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0473] 49. 구체예 1-7, 11-43 및 45 중 어느 한 구체예에 있어서, 상기 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 20에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 면역조절 단백질.
- [0474] 50. 구체예 1-7 및 11-49 중 어느 한 구체예에 있어서, 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드에 연결된 이중 모이어티를 포함하는, 면역조절 단백질.
- [0475] 51. 구체예 50에 있어서, 이중 모이어티는 반감기 연장 모이어티, 다량체화 도메인, 세포 표면 상의 분자에 결합하는 표적화 모이어티 또는 검출가능한 표지인 것인, 면역조절 단백질.
- [0476] 52. 구체예 51에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 다량체화 도메인, 알부민, 알부민-결합 폴리펩타이드, Pro/Ala/Ser(PAS), 인간 용모성 고나도트로핀의 베타 서브유닛의 C-말단 펩타이드(CTP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아미노산의 구조화되지 않은 긴 친수성 서열(XTEN), 하이드록시에틸 전분(HES), 알부민 결합 소분자 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0477] 53. 구체예 1-7 및 11-52 중 어느 한 구체예에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질로서, 적어도 하나의 TACI 폴리펩타이드는 면역글로불린의 Fc 영역에 연결된 것인 면역조절 단백질.
- [0478] 54. 구체예 3-5, 7-9, 11-20, 및 22-53 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역조절 단백질은 이량체인 면역조절 단백질.
- [0479] 55. 구체예 53에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 동종이량체 Fc 영역인, 면역조절 단백질.
- [0480] 56. 구체예 53에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 이종이량체 Fc 영역인, 면역조절 단백질.
- [0481] 57. 구체예 3-5, 7-9, 11-20, 22-53 및 54-55 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역조절 단백질은 동종이량체이고, 상기 이량체의 각 폴리펩타이드는 동일한 것인, 면역조절 단백질.
- [0482] 58. 구체예 3-5, 7-9, 11-20, 22-53 및 54-55 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인 이거나 또는 선택적으로 야생형 IgG1 Fc 도메인과 비교하여 Fc 수용체에 대해 감소된 결합 친화도 및/또는 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc인, 면역조절 단백질.
- [0483] 59. 구체예 53, 54-55 및 57-58 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이고 Fc는 SEQ ID NO: 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0484] 60. 구체예 53, 54-55 및 57-58 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역글로불린 Fc는 EU 넘버링에 의한 L234A, L234V, L235A, L235E, G237A, S267K, R292C, N297G 및 V302C로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포

합하는 변이체 IgG1 Fc 도메인인, 면역조절 단백질.

- [0485] 61. 구체에 60에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235E 또는 G237A 또는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 R292C, N297G 및 V302C를 포함하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0486] 62. 구체에 53, 54-55, 57-58 및 60-61 중 어느 한 구체에 있어서, Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 Fc인, 면역조절 단백질.
- [0487] 63. 구체에 1-62 중 어느 한 구체에 있어서:
- [0488] 면역조절 단백질은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이종삼량체의 BCMA 또는 TACI에 대한 결합을 차단하고; 및/또는
- [0489] 면역조절 단백질은 대상체에게 투여한 후 혈액에서 순환하는 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF의 수준을 감소시키는 것인, 면역조절 단백질.
- [0490] 64. 구체에 1-62 중 어느 한 구체에 있어서, 면역조절 단백질은 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식을 감소시키거나 억제하는 것인, 면역조절 단백질.
- [0491] 65. 구체에 1-64 중 어느 한 구체의 면역조절 단백질을 인코딩하는 핵산 분자(들).
- [0492] 66. 구체에 65에 있어서, 합성 핵산인, 핵산 분자.
- [0493] 67. 구체에 65 또는 구체에 66에 있어서, cDNA인, 핵산 분자.
- [0494] 68. 구체에 65-67 중 어느 한 구체의 핵산 분자를 포함하는, 벡터.
- [0495] 69. 구체에 68에 있어서, 발현 벡터인, 벡터.
- [0496] 70. 구체에 68 또는 구체에 69에 있어서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터인, 벡터.
- [0497] 71. 구체에 65-67 중 어느 한 구체의 핵산 또는 구체에 68-70 중 어느 한 구체의 벡터를 포함하는 세포.
- [0498] 72. 구체에 71에 있어서, 포유동물 세포인, 세포.
- [0499] 73. 구체에 71 또는 구체에 72에 있어서, 인간 세포인, 세포.
- [0500] 74. 구체에 65-67 중 어느 한 구체의 핵산 분자 또는 구체에 68-70 중 어느 한 구체의 벡터를 세포에서 단백질을 발현시키기 위한 조건 하에 숙주 세포에 도입하는 것을 포함하는, 면역조절 단백질을 생산하는 방법.
- [0501] 75. 구체에 74에 있어서, 세포로부터 면역조절 단백질을 분리 또는 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0502] 76. 구체에 74 또는 구체에 75의 방법에 의해 생산된 면역조절 단백질.
- [0503] 77. 구체에 1-64 및 76 중 어느 한 구체의 면역조절 단백질을 포함하는 의약 조성물.
- [0504] 78. 변이체 TACI 폴리펩타이드, Fc 영역, 및 TACI 폴리펩타이드와 Fc 영역 사이의 링커를 포함하는 변이체 TACI-Fc 융합 단백질로서, 상기 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드의 세포의 도메인(ECD) 또는 그의 특이적 결합 단편의 SEQ ID NO:122에 제시된 넘버링에 대응하는 40, 59, 60, 61, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 95, 97, 98, 99, 101, 102 및 103으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0505] 79. 구체에 78에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이종삼량체에 결합하는 TACI의 세포의 도메인 또는 이의 특이적 결합 부분으로 구성된 절단된 폴리펩타이드인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0506] 80. 구체에 78 또는 구체에 79에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO:122에 제시된 아미노산의 서열, (ii) SEQ ID NO:122에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 (iii) APRIL, BAFF 또는 BAFF/APRIL 이종삼량체에 결합하는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 (i) 또는 (ii)의 일부를 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0507] 81. 구체에 78-80 중 어느 한 구체에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 N-말단 메티오닌이 결합된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0508] 82. 구체에 78-81 중 어느 한 구체에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD1 도메인 및 CRD2 도메인을 포함

하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.

- [0509] 83. 구체예 78-82 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열을 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0510] 84. 구체예 78-82 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1에 제시된 서열로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0511] 85. 구체예 78-81 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 CRD2 도메인으로 본질적으로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0512] 86. 구체예 78-81 및 85 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 13에 제시된 서열을 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0513] 87. 구체예 78-81 및 85 중 어느 한 구체예에 있어서, 참조 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:13에 제시된 서열로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0514] 88. 구체예 78-87 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 W40R, Q59R, R60G, T61P E74V, Q75E, Q75R, G76S, K77E, F78Y, Y79F, L82H, L82P, L83S, R84G, R84L, R84Q, D85E, D85V, C86Y, I87L, I87M, S88N, I92V, Q95R, P97S, K98T, Q99E, A101D, Y102D, F103S, F103V, F103Y, 또는 이들의 보존적 아미노산 치환으로부터 선택된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0515] 89. 구체예 78-88 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E74V, K77E, Y79F, L82H, L82P, R84G, R84L, R84Q, D85V 또는 C86Y 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0516] 90. 구체예 78-89 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 K77E를 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0517] 91. 구체예 78-89 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84G를 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0518] 92. 구체예 78-92 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 적어도 아미노산 치환 R84Q를 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0519] 93. 구체예 78-92 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 D85E/K98T, I87L/K98T, R60G/Q75E/L82P, R60G/C86Y, W40R/L82P/F103Y, W40R/Q59R/T61P/K98T, L82P/I87L, G76S/P97S, K77E/R84L/F103Y, Y79F/Q99E, L83S/F103S, K77E/R84Q, K77E/A101D, K77E/F78Y/Y102D, Q75E/R84Q, Q75R/R84G/I92V, K77E/A101D/Y102D, R84Q/S88N/A101D, R84Q/F103V, K77E/Q95R/A101D 또는 I87M/A101D인 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0520] 94. 구체예 78-90 및 93 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E/F78Y/Y102D인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0521] 95. 구체예 78-90, 92 및 93 중 어느 한 구체예에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환이 Q75E/R84Q인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0522] 96. 구체예 78-95 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 참조 TACI 폴리펩타이드와 비교하여 APRIL 및 BAFF 중 하나 또는 둘 다에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0523] 97. 구체예 78-96 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0524] 98. 구체예 78-96 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0525] 99. 구체예 78-96 중 어느 한 구체예에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 APRIL 및 BAFF에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0526] 100. 구체예 96-99 중 어느 한 구체예에 있어서, BAFF 또는 APRIL에 대한 증가된 결합 친화도는 독립적으로 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배 또는 60배 초과로 증가되는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.

- [0527] 101. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서:
- [0528] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하고; 또는
- [0529] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0530] 102. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서:
- [0531] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 2-12, 21, 22, 101-120 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되며; 또는
- [0532] 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NOS: 14-20, 23-35, 92-100 중 어느 하나에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되는 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0533] 103. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 26에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0534] 104. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 27에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0535] 105. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 107에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0536] 106. 구체에 96-100 중 어느 한 구체에 있어서, 변이체 TACI 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 20에 제시된 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 것인, 변이체 TACI-Fc 융합 단백질.
- [0537] 107. 구체에 78-106 중 어느 한 구체에 있어서, 링커는 펩타이드 링커를 포함하고 펩타이드 링커는 GSGGS (SEQ ID NO: 76), GGGGS (G4S; SEQ ID NO: 77), GSGGGGS (SEQ ID NO: 74), GGGSGGGGS (2xGGGGS; SEQ ID NO: 78), GGGSGGGSGGGGS (3xGGGGS; SEQ ID NO: 79), GGGSGGGSGGGSGGGGS (4xGGGGS, SEQ ID NO: 84), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (5xGGGGS, SEQ ID NO: 91), GGGGSSA (SEQ ID NO: 80) 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것인, Fc 융합 단백질.
- [0538] 108. 구체에 78-107 중 어느 한 구체에 있어서, 이량체인 Fc 융합 단백질.
- [0539] 109. 구체에 78-108 중 어느 한 구체에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 동종이량체 Fc 영역인, Fc 융합 단백질.
- [0540] 110. 구체에 78-109 중 어느 한 구체에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이거나, 선택적으로 야생형 IgG1 Fc 도메인에 비해, Fc 수용체에 대한 감소된 결합 친화도 및/또는 감소된 이펙터 기능을 나타내는 변이체 Fc인, Fc 융합 단백질.
- [0541] 111. 구체에 78-110 중 어느 한 구체에 있어서, 면역글로불린 Fc는 IgG1 Fc 도메인이고 Fc는 SEQ ID NO: 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, Fc 융합 단백질.
- [0542] 112. 구체에 78-106 및 107-111 중 어느 한 구체에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168에 제시된 것인, Fc 융합 단백질.
- [0543] 113. 구체에 78-106 및 107-111 중 어느 한 구체에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 170에 제시된 것인, Fc 융합 단백질.
- [0544] 114. 구체에 78-110 중 어느 한 구체에 있어서, 면역글로불린 Fc는 EU 넘버링에 의한 L234A, L234V, L235A, L235E, G237A, S267K, R292C, N297G, 및 V302C로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 IgG1 Fc 도메인인 것인, Fc 융합 단백질.
- [0545] 115. 구체에 114에 있어서, 면역글로불린 Fc 영역은 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235E 또는 G237A 또는 EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 R292C, N297G 및 V302C를 포함하는 것인, Fc 융합 단백질.
- [0546] 116. 구체에 78-115 중 어느 한 구체에 있어서, 면역글로불린 Fc는 SEQ ID NO: 71에 제시된 것인, Fc 융합 단백질.

- [0547] 117. 구체예 78-113 및 114-116 중 어느 한 구체예에 있어서, Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 변이체 Fc인 Fc 융합 단백질.
- [0548] 118. 구체예 78-106, 107-110, 114, 115 및 117 중 어느 한 구체예에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 167에 제시된 것인, Fc 융합 단백질.
- [0549] 119. 구체예 78-106, 107-110, 114, 115 및 117 중 어느 한 구체예에 있어서, TACI-Fc 융합 단백질은 SEQ ID NO: 169에 제시된 것인, Fc 융합 단백질.
- [0550] 120. 구체예 78-119 중 어느 한 구체예에 있어서, 이량체인, Fc 융합 단백질.
- [0551] 121. 구체예 78-120 중 어느 한 구체예에 있어서, 동종이량체인, Fc 융합 단백질.
- [0552] 122. 구체예 78-121 중 어느 한 구체예에 있어서, Fc 융합 단백질은 APRIL 및 BAFF를 중화시키는 것인, Fc 융합 단백질.
- [0553] 123. 구체예 122에 있어서:
- [0554] APRIL을 중화하기 위한 IC50은 100pM 미만, 50pM 미만, 40pM 미만, 30pM 미만, 20pM 미만, 10pM 미만, 5pM 미만 또는 1pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 임의의 값이고; 및/또는
- [0555] BAFF 중화를 위한 IC50은 400pM 미만, 300pM 미만, 200pM 미만, 100pM 미만, 75pM 미만, 50pM 미만, 25pM 미만 또는 10pM 미만이거나, 또는 전술한 값 사이의 임의의 값인, Fc 융합 단백질.
- [0556] 124. 구체예 78-122 중 어느 한 구체예에 있어서:
- [0557] Fc 융합 단백질은 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 BCMA 또는 TACI에 대한 결합을 차단하고; 및/또는
- [0558] Fc 융합 단백질은 대상체에게 투여한 후 혈액에서 순환하는 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF의 수준을 감소시키는 것인, Fc 융합 단백질.
- [0559] 125. 구체예 78-124 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역조절 단백질은 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식을 감소시키거나 억제하는 것인, Fc 융합 단백질.
- [0560] 126. 구체예 78-125 중 어느 한 구체예의 Fc 융합 단백질을 인코딩하는, 핵산 분자(들).
- [0561] 127. 구체예 126에 있어서, 합성 핵산인, 핵산 분자.
- [0562] 128. 구체예 126 또는 구체예 127에 있어서, cDNA인, 핵산 분자.
- [0563] 129. 구체예 126-128 중 어느 한 구체예의 핵산 분자를 포함하는, 벡터.
- [0564] 130. 구체예 129에 있어서, 발현 벡터인, 벡터.
- [0565] 131. 구체예 129 또는 구체예 130에 있어서, 벡터는 포유동물 발현 벡터 또는 바이러스 벡터인, 벡터.
- [0566] 132. 구체예 126-128 중 어느 한 구체예의 핵산 또는 구체예 129-131 중 어느 한 구체예의 벡터를 포함하는, 세포.
- [0567] 133. 구체예 132에 있어서, 포유동물 세포인, 세포.
- [0568] 134. 구체예 132 또는 구체예 133에 있어서, 인간 세포인, 세포.
- [0569] 135. 구체예 126-128 중 어느 한 구체예의 핵산 분자 또는 구체예 129-131 중 어느 한 구체예의 벡터를 세포에서 단백질을 발현시키기 위한 조건 하에 숙주 세포에 도입하는 것을 포함하는, Fc 융합 단백질을 생산하는 방법.
- [0570] 136. 구체예 135에 있어서, 세포로부터 Fc 융합 단백질을 분리 또는 정제하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0571] 137. 구체예 135 또는 구체예 136의 방법에 의해 생산된, Fc 융합 단백질.
- [0572] 138. 구체예 78-125 및 137 중 어느 하나의 Fc 융합 단백질을 포함하는, 의약 조성물.
- [0573] 139. 구체예 77 또는 구체예 138에 있어서, 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 의약 조성물.

- [0574] 140. 구체예 77, 138 및 139 중 어느 한 구체예에 있어서, 멸균인 의약 조성물.
- [0575] 141. 바이알 또는 용기에 구체예 77 및 138-140 중 어느 한 구체예의 의약 조성물을 포함하는 제조 물품.
- [0576] 142. 구체예 141에 있어서, 바이알 또는 용기가 밀봉된 것인, 제조 물품.
- [0577] 143. 구체예 77 및 138-140 중 어느 한 구체예의 의약 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트.
- [0578] 144. 구체예 141 또는 구체예 142의 제조품 및 사용 설명서를 포함하는 키트.
- [0579] 145. 구체예 1-64 또는 76 중 어느 한 구체예의 면역조절 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법.
- [0580] 146. 구체예 78-126 및 137 중 어느 한 구체예의 Fc 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법.
- [0581] 147. 구체예 77 및 137-140 중 어느 한 구체예의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법.
- [0582] 148. 구체예 145-147 중 어느 한 구체예에 있어서, 대상체에서 B 세포 면역 반응이 감소되어 B 세포 성숙, 분화 및/또는 증식이 감소되거나 억제되는, 방법.
- [0583] 149. 구체예 145-148 중 어느 한 구체예에 있어서, APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준이 대상체에서 감소되는, 방법.
- [0584] 150. 구체예 77 및 137-140 중 어느 한 구체예의 의약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 APRIL, BAFF 또는 APRIL/BAFF 이중삼량체의 순환 수준을 감소시키는 방법.
- [0585] 151. 구체예 57 또는 구체예 147에 있어서, 대상체에서 T 세포 면역 반응이 감소되어 T 세포 공동자극이 감소되거나 억제되는 방법.
- [0586] 152. 구체예 145-151 중 어느 한 구체예에 있어서, 면역 반응을 감소시키는 것이 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는, 방법.
- [0587] 153. 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 구체예 1-64 또는 76 중 어느 한 구체예의 면역조절 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0588] 154. 제78항 내지 제115항 및 제121항 중 어느 한 구체예의 Fc 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법.
- [0589] 155. 구체예 77 및 137-140 중 어느 한 구체예의 의약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법.
- [0590] 156. 구체예 150-153 중 어느 한 구체예에 있어서, 질환 또는 병태는 자가면역 질환, B 세포 암, 항체-매개 병리, 신장 질환, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 또는 바이러스 감염인, 방법.
- [0591] 157. 구체예 156에 있어서, 질병 또는 병태는 전신성 홍반성 루푸스(SLE); 쇼그렌 증후군, 경피증, 다발성 경화증, 당뇨병, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변증, IgA 신병증, 시신경염, 아밀로이드증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 다분비선 증후군 II형(APS II), 자가면역 갑상선 질환(AITD), 그레이브스병, 자가면역 부신염 및 심상성 천포창으로 이루어진 군으로부터 선택되는 자가면역 질환인, 방법.
- [0592] 158. 구체예 156에 있어서, 질환 또는 병태는 B 세포 암이고 암은 골수종인, 방법.

[0593] IX. 실시예

[0594] [0396] 하기 실시예는 예시 목적으로만 포함되며 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0595] 실시예 1. 친화도가 변형된 TACI의 확인

[0596] [0397] 본 실시예는 번역을 위한 인간 TACI TNFR 도메인(TD)의 돌연변이 DNA 작제를 생성 및 효모 디스플레이 라이브러리로서 효모 표면에서의 발현, DNA 라이브러리의 효모로의 도입, 및 적어도 하나의 TD를 포함하는 TACI(TACI vTD)의 세포외 도메인(ECD)의 친화도-변형 변이체를 발현하는 효모 세포의 선택을 설명한다. 선택된 TACI vTD는 Fc 융합 단백질로 포맷되었다.

- [0597] **A. TACI TNFR 도메인의 돌연변이 DNA 작제물의 생성**
- [0598] [0398] TACI의 세포외 도메인(ECD)의 변이체를 확인하기 위해 아미노산의 무작위 치환을 포함하는 라이브러리를 구축하였다. 작제물은 (1) SEQ ID NO: 1에 제시된 바와 같이 두 개의 시스테인-풍부 단백질 도메인(CRD, CRD1/CRD2)(UniProt 수탁 번호 014836에 제시된 잔기 29-110에 대응) 모두를 포함하거나, 또는 (2) SEQ ID NO: 13에 제시된 바와 같이 단일 CRD(CRD2)만을 포함하는(UniProt 수탁 번호 014836에 제시된 잔기 68-110에 대응)는 TACI의 ECD 부분을 함유하는 야생형 인간 TACI 서열을 기반으로 생성되었다.
- [0599] TACI ECD(29-110)(SEQ ID NO: 1):
- [0600] VAMRSCPEEQYWDPLLGTMSCKTICNHQSQRCTCAAFFCRSLSCRKEQGKIFYDHLRLDCISCASICGQHPKQCAIFYCENKLR
- [0601] TACI ECD(68-110) (SEQ ID NO: 13):
- [0602] SLSCRKEQGKIFYDHLRLDCISCASICGQHPKQCAIFYCENKLR
- [0603] [0399] 변형된 효모 발현 벡터 pBYDS03 (Life Technologies USA)의 BamHI 및 KpnI 자리 사이에 야생형 TACI ECD 도메인을 암호화하는 DNA를 클로닝하여 인-프레임 HA 융합 태그 N-말단을 TACI ECD 서열에, c-Myc 융합 태그 C-말단을 TACI ECD 서열에 갖는 효모 표면 고정 도메인 Sag1(효모 α -아글루티닌의 C-말단 도메인)에 TACI ECD N-말단을 위치시켰다. 이 벡터의 발현은 유도성 GAL1 프로모터를 통해 제어된다. 올바른 DNA 서열을 확인한 후, 야생형 TACI ECD DNA 작제물을 오류가 발생하기 쉬운 PCR의 주형으로 사용하여 유전자 카피당 2-5개의 돌연변이 빈도로 TACI ECD 서열 전체에 무작위 돌연변이를 도입하였다. Genemorph II Kit(Agilent, USA)는 원하는 오류율을 달성하기 위해 0.0에서 0.6mM까지 적정량의 MnCl₂와 함께 사용되었다. 오류가 발생하기 쉬운 PCR 후, 돌연변이된 DNA를 NucleoSpin® Gel 및 PCR Clean-up 키트(Macherey-Nagel, Germany)를 사용하여 겔 정제하였다. 이 분리된 DNA 단편은 대규모 효모 전기천공을 위한 준비를 위해 pBYDS03과 상동인 48 bp 중복 영역을 포함하는 프라이머를 사용하여 OneTaq 2x PCR 마스터 믹스(New England Biolabs, USA)로 PCR 증폭되었다. TACI ECD DNA 삽입물을 겔 정제하고 농도 500ng/ μ L의 멸균 탈이온수에 재현탁하였다.
- [0604] [0400] 형질전환을 위한 벡터를 준비하기 위해 pBYDS03을 BamHI-HF 및 KpnI-HF 제한 효소(New England Biolabs, USA)로 절단하고 큰 벡터 단편(예상 크기: 7671 bp)을 겔 정제하고 멸균 탈이온수에 500 ng/ μ L의 농도로 용해시켰다. 효모 형질전환을 준비하기 위해, 각 전기천공에 대해 12 μ g의 라이브러리 DNA 삽입물을 선형화된 벡터 4 μ g과 혼합하였다.
- [0605] [0401] 무작위 DNA 라이브러리를 효모에 도입하기 위해, 문헌 [Benatuil, L. et.al., Protein Eng Des Sel. 2010년 4월 23(4):155-159]에 자세히 설명된 바와 같이, 사카로마이세스 세레비지에 균주 BJ5464 (ATCC.org; ATCC number 208288)를 전기천공 직전에 준비하였다. 간단히 말해서, BJ5464의 밤새 고정상 배양물을 100mL YPD 배지(10g/L 효모 질소 베이스, 20g/L 펩톤 및 20g/L D-(+)-글루코스)에서 OD₆₀₀ 0.3으로 계대하고 접종된 배양물이 OD₆₀₀ 1.6에 도달할 때까지 30℃ 및 300rpm으로 플랫폼 진탕기 처리하였다. ~5시간 후, 세포를 원심분리에 의해 수확하고 달리 명시되지 않는 한 나머지 프로토콜 동안 얼음에 보관하였다. 수확 후, 세포를 50mL의 빙냉수로 2회, 전기천공 완충액(1M Sorbitol, 1mM CaCl₂)으로 1회 세척하였다. 수집된 세포를 20mL 0.1M LiAc/10mM DTT에 재현탁하고 30℃에서 30분 동안 배양 플라스크에서 225rpm으로 진탕하여 컨디셔닝하였다. 컨디셔닝된 세포를 즉시 원심분리하고, 전기천공 완충액으로 2회 세척하고, ~100-200 μ L의 전기천공 완충액으로 부피를 1 mL로 만들었다. 이 컨디셔닝된 세포 현탁액은 400 μ L 큐벳에서 두 번의 전기천공 반응하기에 충분하였다.
- [0606] [0402] 각 전기천공을 위해 12 μ g의 라이브러리 DNA 삽입물과 4 μ g의 선형화된 pBYDS03 벡터(위에서 설명)를 400 μ L의 일렉트로컴피턴트 BJ5464와 혼합하고 2mm 전극 간격이 있는 미리 냉각된 BioRad GenePulser 큐벳으로 옮겼다. 혼합물을 2500V에서 BTX ECM399 지수 붕괴와 전기천공 시스템을 사용하여 전기천공하기 전에 5분 동안 얼음 위에 두었다. 전기천공 직후, 세포를 1M 소르비톨:1X YPD의 1:1 혼합물 8mL에 첨가하고, 진탕하지 않고 실온에서 10분 동안 방치한 후, 플랫폼 진탕기에 1시간 동안 225rpm 및 30℃에서 두었다. 세포를 원심분리에 의해 수집하고 변형된 플라스미드 pBYDS03에 의해 운반되는 LEU2 선택적 마커를 수용하기 위해 250mL SCD-Leu 배지에 재현탁시켰다. 14.7gm 시트르산나트륨, 4.29gm 시트르산 일수화물, 20gm 텍스트로스, 6.7gm 효모 질소 염기 및 1.6gm 류신이 없는 효모 합성 드롭아웃 배지 보충제로 1리터의 SCD-Leu 배지를 만들었다. 0.22 μ m 진공 필터 장치를 사용하여 배지를 사용 전에 필터 멸균하였다. 라이브러리 크기는 SCD-Leu 한천 플레이트에서 10⁻⁵ 내지 10⁻¹⁰의 희석 범위로 새로 희석한 세포의 연속 희석액을 발견하고 3일 후 콜로니를 계수하여 외삽하여 추정하였

다. 나머지 전기천공 배양물을 포화상태까지 성장시키고 이 배양물로부터의 세포를 동일한 배지로 1/100로 한 번 더 계대배양하고 포화 상태까지 성장시켜 형질전환되지 않은 세포의 분율을 최소화하고 2개 이상의 라이브러리 변이체를 함유할 수 있는 세포로부터 플라스미드를 분리할 수 있도록 하였다. 라이브러리 다양성을 유지하기 위해 이 계대배양 단계는 계산된 라이브러리 크기보다 최소 10배 더 많은 세포를 포함하는 접종물을 사용하여 수행되었다. 두 번째 포화 배양액의 세포를 평균 25%(중량/부피) 글리세롤을 포함하는 신선한 배지에 1×10^{10} /mL 밀도로 재현탁하고 냉동하여 -80°C(냉동 라이브러리 스톡)에서 보관하였다.

[0607] [0403] 예상 라이브러리 크기의 최소 10배에 해당하는 다수의 세포를 개별 라이브러리 스톡에서 해동하고 비유도성 SCD-Leu 배지에 0.5×10^7 세포/mL로 현탁하고 밤새 성장시켰다. 다음날, 라이브러리 크기의 10배에 해당하는 수의 세포를 2000 RPM에서 2분 동안 원심분리하고 유도성 SCDG-Leu 배지에서 0.5×10^7 세포/mL로 재현탁하였다. 5.4 gm Na_2HPO_4 , 8.56 gm $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 20gm 갈락토스, 2.0gm 텍스트로스, 6.7gm 효모 질소 염기 및 1.6gm 효모 합성 트립아웃 물에 용해된 류신이 없는 배지 보충제로 SCDG-Leu 유도 배지 1리터를 만들고 0.22 μm 멤브레인 필터 장치를 통해 멸균하였다. 배양물을 유도 배지에서 밤새 30°C에서 성장시켜 효모 세포 표면에서 라이브러리 단백질의 발현을 유도하였다.

[0608] [0404] TACI ECD 라이브러리의 하룻밤 유도 후, 추정된 라이브러리 다양성의 10배에 해당하는 다수의 세포를, BAFF-9xHis가 미리 로드된 Dynabeads™ His-Tag 자기 비드를 이용하여 자기 분리에 의해 분류하여, 그들의 외인성 재조합 반대 구조 단백질에 대한 결합 능력이 있는 TACI ECD 변이체를 강화시켰다. 자기 분리로부터의 아웃풋은 BAFF-9xHis와 APRIL-FLAG 사이를 번갈아 가며 포지티브 선택의 4회 라운드를 포함하는 후속 FACS 선택 체계에서 사용되었으며, 각 라운드에서 반대 구조 농도가 동시에 10배 감소하였다(예컨대 FACS1: 50 nM APRIL - 플래그, FACS4: 0.05nM BAFF-9xHis). 인큐베이션 부피는 라이브러리 차별을 감소시킬 수 있는 리간드 고갈 아티팩트를 피하기 위해 효모-디스플레이된 TACI ECD 변이체 분자의 총 수(세포당 단백질의 100,000 카피로 가정)에 대해 카운터 구조의 적어도 10배 화학양론적 과량을 유지하도록 조정되었다. TACI ECD 변이체에 대한 BAFF-9xHis 및 APRIL-FLAG의 결합은 각각 PE 접합된 항-6xHis 태그 항체(BioLegend, USA) 및 PE 접합된 항-FLAG-태그 항체를 이용하여 검출되었다. FACS3 및 FACS4 아웃풋의 변이체는 재조합 Fc 융합 발현을 위한 DNA 시퀀싱 및 후속 클로닝을 위해 분리되었다.

[0609] [0405] 위에서 설명한 FACS4 BAFF-9xHis 선택의 효모 세포 산출물에 대해 무작위 돌연변이 유발의 두 번째 사이클을 수행하였다. 분류당 교대로 나타나는 카운터 구조의 포지티브 선택 프로토콜은 카운터 구조의 순서가 바뀐 것을 제외하고 첫 번째 주기와 동일하였다(예컨대 FACS1: 50nM BAFF-9xHis; FACS4: 0.05nM APRIL-FLAG). 추가 변이체는 FACS3 및 FACS4 효모 세포 아웃풋으로부터 선택되었다.

[0610] B. 선택 아웃풋을 Fc-융합체로 재구성

[0611] [0406] 전술한 바와 같이, 사이클 1 및 사이클 2 선택물 모두로부터의 FACS3 및 FACS4 아웃풋으로부터의 TACI ECD 변이체 삽입물을, 개별 클론의 서열 분석을 위해 Fc 융합 벡터로 서브클로닝하였다. 적어도 하나의 친화도-변형 도메인을 갖는 TACI의 ECD를 포함하는 Fc 융합 단백질(예를 들어, 변이체 TACI ECD-Fc)로서 재조합 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 다음과 같이 단백질을 인코딩하기 위해 인코딩 DNA를 생성하였다: 변이체 TACI 도메인에 이어 7개 아미노산의 링커(GSGGGGS; SEQ ID NO: 74) 이어서 면역글로불린 단백질에 대한 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의해 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열. 이 작제물은 시스테인과 공유 결합을 형성할 수 있는 항체 경쇄를 포함하지 않기 때문에, 인간 IgG1 Fc 역시도 면역글로불린 단백질에 대한 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 위치 220에서 시스테인 잔기의 세린 잔기로의 대체(C220S)를 포함하였다(SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 변형되지 않은 Fc를 참조로 위치 5(C5S)에 해당). Fc 영역은 또한 야생형 인간 IgG1 불변 영역 유전자에서 정상적으로 암호화되는 위치 447에 C-말단 리신이 결여되어 있다(K447del로 표시됨)(SEQ ID NO: 71에 제시된 야생형 또는 비변형 Fc의 위치 232에 해당). 융합 작제물에서 이펙터리스(비활성) IgG1 Fc는 SEQ ID NO: 73에 제시되어 있다.

[0612] [0407] 선택된 TACI ECD FACS 분류로부터의 아웃풋 세포 풀을 SCD-Leu 선택 배지에서 터미널 밀도로 성장시키고 효모 플라스미드 DNA 분리 키트(Zymoresearch, USA)를 사용하여 플라스미드 DNA를 분리하였다. Fc 융합체의 생성을 위해, Fc 영역을 인프레임 인코딩하는, AfeI 및 BamHI로 절단된 Fc 융합체의 양쪽 말단에 40 bp 상동 영역을 함유하는 프라이머로 친화도 성숙 TACI ECD 변이체를 PCR 증폭하여 Gibson Assembly Master Mix (New England Biolabs)을 사용하여 시험관내 재조합을 수행하였다. 제조업체의 지침에 따라 열 충격 변형을 위해

Gibson Assembly 반응을 대장균 균주 NEB5alpha(New England Biolabs, USA)에 추가하였다.

- [0613] [0408] 형질전환 반응의 희석액을 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린(Teknova, USA)을 함유하는 LB-한천에 도말하여 선택을 위한 단일 콜로니를 분리하였다. 일반적으로, 각 형질전환으로부터 최대 96개의 콜로니를 96웰 플레이트에서 밤새 37°C에서 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린(Teknova cat # L8112)을 함유하는 LB-브로쓰에서 포화 상태로 성장시켰고 각 웰의 작은 분취량을 모든 클론에서 돌연변이를 식별하기 위한 DNA 시퀀싱을 위해 추출하였다. .
- [0614] [0409] 관심대상 클론의 서열 분석 및 식별 후, MidiPlus 키트(Qiagen)를 사용하여 플라스미드 DNA를 준비하였다.
- [0615] [0410] 재조합 변이체 Fc 융합 단백질은 Expi293 발현 시스템(Invitrogen, USA)을 사용하여 현탁액에 적응된 인간 배아 신장(HEK) 293 세포로부터 생산되었다. 상청액을 수확하고 Fc 단백질을 Mab SelectSure(GE Healthcare 카탈로그 번호 17543801)에 포획하였다. 단백질은 50mM 아세트이트 pH3.6을 사용하여 컬럼에서 용출되었다. MabSelect Sure 용출액을 풀링하고 pH를 pH 5.0 이상으로 조정하였다. 그런 다음 이 물질을 Preparative SEC 컬럼에서 연마하여 고도로 정제된 단량체 물질을 생성하였다. 이 물질을 10mM 아세트이트, 9% 수크로스 pH 5.0으로 완충액 교환하였다. 단백질 순도는 분석 SEC에 의해 평가되었다. 물질을 바이알에 담아 -80에서 보관하였다.
- [0616] [0411] 선택에 의해 확인되고 생성된 선택된 TACI vTD의 아미노산 치환을 표 1에 나타내었다. Fc 융합 단백질로 포맷된 선택된 vTD는 실시예 2에 기술된 바와 같이 결합 및 기능적 활성화에 대해 테스트되었다.
- [0617] **실시예 2. Fc 융합 단백질의 활성 평가.**
- [0618] [0412] 시험관내 생물검정을 사용하여 가용성 야생형(WT) 또는 Fc 융합으로 포맷된 변이체 TACI vTD와 같은 TACI 도메인 함유 분자의 활성 특성화를 설명한다.
- [0619] [0413] 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인헨서(NF- κ B) 루시페라제 기반 리포터가 있는 Jurkat 세포를 구입하였다(BPS Bioscience). 마우스 TACI(Jurkat/NF- κ B/TACI)의 안정적인 세포 표면 발현을 산출하기 위해 Jurkat/NF- κ B 세포를 렌티바이러스로 형질도입하였다. 마우스 TACI를 발현하는 세포는 인간 및 마우스 APRIL 또는 BAFF 모두에 반응한다. 재조합 인간 또는 마우스 APRIL 또는 BAFF가 TACI에 결합한 후, Jurkat 세포의 내인성 NF- κ B 전사 인자는 반딧불이 루시페라제 유전자의 전사를 제어하는 DNA 반응 요소에 결합한다. 루시페라제 생산은 산화시 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정할 수 있는 빛을 생성하는 루시페린 함유 기질을 추가하여 정량화되었다. Jurkat/NF- κ B/TACI 분석의 개략도를 도 1에 나타내었다.
- [0620] [0414] 재조합 인간 및 마우스 APRIL 및 BAFF 리간드를 구입하였다: 인간 APRIL(Tonbo Biosciences); 인간 BAFF(BioLegend); 마우스 APRIL(ProSci Incorporated); 및 마우스 BAFF(R&D Systems).
- [0621] [0415] TACI WT 또는 vTD 도메인 함유 분자의 생물활성을 측정하기 위해 30 μL 중 다양한 농도(1~10nM 범위)의 재조합 인간 또는 마우스 APRIL 또는 BAFF를 고정 또는 적정된(40nM~66pM 범위) TACI 도메인 함유 분자와 함께 30 μL 에 인큐베이션하였다. 리간드 및 가용성 수용체를 실온(RT)에서 진탕시키면서 20분 동안 인큐베이션하였다. 50 μL 를 50 μL 배지(RPMI1640 + 5% 태아 소 혈청[FBS])에 1.5×10^5 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포/웰을 함유하는 흰색 평면 바닥 도금된 96-웰에 옮겼다. 웰을 혼합하고 플레이트를 가습된 5% CO₂ 인큐베이션 챔버에서 37°C로 5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이터에서 플레이트를 제거하고 100 μL 의 세포 용해 및 루시페라제 기질 용액(Bio-GloTM Luciferase Assay System, Promega)을 각 웰에 첨가하고 플레이트를 오비탈 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 상대 발광 값(RLU)은 Cytation 3(BioTek Instruments) 이미징 판독기를 사용하여 웰 통합 시간당 1초로 발광을 측정함으로써 각 테스트 샘플에 대해 결정되었다. 대조군 단백질에 비해 TACI WT 또는 vTD의 존재 하에 감소된 RLU는 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 형질도입된 TACI 수용체를 통한 리간드 신호 전달의 차단 및 억제를 나타낸다.
- [0622] [0416] 도 2에 나타낸 바와 같이, 예시적인 TACI-Fc vTD는 각각 WT TACI 도메인을 함유하는 Fc 융합 단백질과 같거나 그보다 높은 수준에서 리간드 신호전달을 억제한다.
- [0623] **실시예 3. TACI 함유 분자에 의한 TACI 매개 자극의 TACI 차단의 생물활성 평가.**
- [0624] [0417] 실시예 2에 기술된 세포주 기반 생물검정을 사용하여 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 TACI 수용체를 통한 APRIL 또는 BAFF 매개 리간드 신호 전달의 차단에 대한 TACI 함유 WT 또는 vTD 단백질의 기능적 특성을 평가하였다. APRIL 또는 BAFF-매개 리간드 신호전달은 세포에서 루시페라제 생산을 모니터링하여 정량화되었다. SEQ

ID NO:26에 제시된 vTD를 함유하는 TACI-Fc 융합체의 결합이 평가되었다(26 TACI CRD2-Fc). 비교를 위해, TACI의 CRD2 도메인만을 함유하는 WT TACI-Fc(13 TACI CRD2-Fc)도 평가하였다.

[0625] [0418] 도 3에 도시된 바와 같이. 예시적인 TACI vTD는 인간 APRIL 및 BAFF 둘 다의 증가된 억제력을 입증한다. 도 4에 도시된 바와 같이. 예시적인 TACI vTD-Fc 분자는 마우스 APRIL 및 BAFF 리간드 신호전달을 억제한다. 이와 함께, 이들 결과는 BAFF TACI 매개 리간드 신호전달을 차단하는 TACI vTD의 APRIL 분자의 능력을 보여준다.

[0626] [0419] 또 다른 유사한 연구에서, 실시예 1에 기술된 예시적인 생성 분자를 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 APRIL 또는 BAFF-매개 리간드 신호전달을 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 비교를 위해, SEQ ID NO: 73에 제시된 Fc 서열에 융합된 야생형 TACI ECD를 함유하는 대조군 분자를 생성하였다. 한 대조군에서, 융합 단백질은 WT TACI (30-110, SEQ ID NO:130; 아타시셉트, SEQ ID NO:132의 TACI ECD 부분에 대응)를 함유하였다. 또 다른 대조군에서, 융합 단백질은 WT TACI(TACI 13-118, SEQ ID NO:131), 텔리타시셉트의 TACI ECD 부분에 해당함)을 함유하였다. 활성을 대조군 분자와 비교하였다. 활성은 또한 항-BAFF 모노클로날 항체 벨리무맙과 비교되었다.

[0627] [0420] WT 또는 변이체 TACI vTD인 예시적인 TACI 분자를 적정(100,000pM - 32pM 사이)하고, 2nM 제조한 인간 APRIL 또는 BAFF에 첨가하고, Jurkat/NF- κ B 검정에 대해 상기 기재된 바와 같이 검정하였다. 도 5에 도시된 바와 같이. TACI vTD를 함유하는 예시적인 분자는 TACI 30-100-Fc, TACI 13-118-Fc 및 벨리무맙보다 더 큰 향상된 APRIL 및 BAFF 차단을 나타냈다. TACI의 CRD2 도메인만을 포함하는 WT TACI-Fc(13 TACI CRD2-Fc) 역시도 TACI 30-100-Fc 및 TACI 13-118-Fc보다 더 큰 향상된 APRIL 차단을 나타냈다.

[0628] [0421] 이들 결과는 최소 CRD2 도메인(아미노산 잔기 68-110 함유)이 아타시셉트 및 텔리타시셉트에 존재하는 CRD1 도메인의 일부도 함유하는 TACI ECD 분자에 비해 개선된 APRIL 차단을 나타낸다는 발견과 일치한다. 표 E1은 도 5에 도시된 예시적인 분자에 대한 APRIL- 및 BAFF-매개 TACI 신호전달의 억제에 대한 최대 억제 농도의 절반(IC50) 값을 제공한다. 또한 괄호 안에는 각각의 테스트된 분자에 있어 아타시셉트와 비교한 상대적인 차단 (Δ 아타시셉트)가 표시되어 있다.

표 E1. TACI vTDs 대 아타시셉트 의 생체활성				
설명	SEQ ID NO	IC50(nM) APRIL	IC50(nM) APRIL (Δ TACI 30-110-Fc)	IC50(nM) BAFF (Δ TACI 30-110-Fc)
26 TACI CRD2-Fc	26	179	179(0.05)	1216(0.21)
27 TACI CRD2-Fc	27	262	262(0.07)	1387(0.24)
29 TACI CRD2-Fc	29	339	339(0.09)	1336(0.23)
13 TACI CRD2-Fc	13	369	369(0.10)	1328(0.23)
TACI 13-118-Fc		9103	9103(2.37)	7699(1.33)
벨리 무맙		214911	214911(55.84)	2496(0.43)
TACI 30-110-Fc		3849	3849(1.00)	5771(1.00)

[0629] [0630] **실시예 4. 생체내 마우스 루푸스 모델에서 TACI vTD-Fcs의 활성 평가.**

[0631] [0422] 이 실시예는 생체내 뮤린(NZB/NZW)F1 자발 루푸스 모델에서 면역 반응에 영향을 미치는 예시적인 TACI vTD-Fc 분자의 평가를 기술한다. (NZBxNZW)F1 마우스는 인간 SLE와 매우 유사한 자가면역 질환을 자발적으로 발병하며 이 질환의 최고의 마우스 모델 중 하나로 간주된다. (NZB/NZW)F1 마우스는 약 20주령부터 항-dsDNA 항체의 순환 농도가 높고, 질병의 첫 번째 임상 징후는 약 23주령에 감지된다. 이 마우스는 용혈성 빈혈, 단백뇨 및 사구체 기저막의 면역 복합체 침착에 의해 매개되는 진행성 사구체신염을 발생시킨다.

[0632] [0423] (NZB/NZW)F1 마우스에게 복강내(IP) 주사를 통해 매주 2회 14 mg/kg Fc 대조군 또는 몰-매칭(molar-matched) 양의 TACI vTD-Fc(26 TACI CRD2-Fc)(17 mg/kg)를 투여하였다. 치료는 그룹 배정(22주차)시부터 시작하여 연구가 끝날 때까지 계속되었다. 이 연구는 마우스가 43주령에 도달했을 때 종료되었지만 일부 동물은 연구 초기에 빈사 상태가 되었을 때 안락사되었다.

[0633] [0424] 20주령에서 40주령 사이의 다양한 시점에서 소변 및 혈청 샘플을 수집하였다. 마우스가 20주령이 되었을 때 시작하여 매주 요검사 테스트 스트립(Roche Chemstrip 2 GP, cat. 11895397160)을 사용하여 연구에 참여한 모든 마우스의 소변 내 단백질 농도를 측정하였다. 각 처리군에서 시간 경과에 따른 평균 단백질 점수를 도 6A에 나타내고, 플롯된 각각의 그룹에서 체중의 평균 퍼센트 변화(체중 감소는 질병 진행과 연관됨)는 도 6B에 나

타내었다. 각 처리군에서 마우스의 생존율(%)을 도 6C에 나타내었다. 항-이중 가닥(ds) DNA IgG 혈청 역가는 Hooke Laboratories, Inc.(Lawrence, MA)에서 자체 키트를 사용하여 측정했으며, 그 결과는 도 6D에 제시되어 있다. 혈액 요소 질소(BUN) 수치는 이들 마우스에서 질병이 깊어갈수록 증가한다. 각 처리 그룹에 대한 연구 종료 시(또는 조기 사망한 마우스 희생 시) BUN 수준을 도 6E에 나타내었다. 스튜던트 t-테스트를 사용하여 통계 분석을 수행하였다; ****는 $p < 0.0001$ 을 나타내고 ***는 $p = 0.0008$ 을 나타낸다.

[0634] [0425] 문헌 [Alperovich G et al, 2007. *Lupus* 16:18-24]에 기술된 기준을 사용하여 PAS(Periodic acid-Schiff) 염색 절편을 복제하여 조직학적으로 분석하였다. 치료 및 임상 점수를 알지 못하는 병리학자가 모든 신장 절편을 맹검으로 분석하였다. 사구체 병변(메산지움 확장, 모세혈관 내 증식, 사구체 침착물 및 모세혈관외 증식) 및 세뇨관/간질 병변(간질 침윤, 세뇨관 위축 및 간질 섬유증)을 분석하고 0에서 3까지의 채점 시스템을 사용하여 반정량적으로 등급을 매겼다(0=변화 없음, 1=가벼운 변화, 2=보통 변화, 3=심각한 변화). 각 마우스의 총 조직학적 점수는 개별 점수의 합으로 계산되었다(최대 총 점수는 21). 전체 사구체 병변, 전체 세뇨관 및 간질 병변, 및 전체 신장 병변에 대한 신장 점수를 도 6F에 나타내었다; Fc 대조군으로 처리된 마우스와 비교하여, TACI vTD-Fc로 처리된 동물에서 상당히 개선된 신장 조직병리학이 관찰되었다($p < 0.0001$ vs. Fc 그룹).

[0635] [0426] 도 6G-6I 에서, 연구 종료 시 각 마우스로부터 우측 신장을 수집하여 칭량한 다음, 가로로 해부하고, 단일 최적 절단 온도 화합물(OCT) 블록에서 동결시킨 다음 마우스 IgG 및 마우스 보체 C3의 절편화 및 면역조직화학(IHC) 염색하여 사구체 IgG 및 C3 침착을 각각 평가하였다. 신장 절편을 아세톤으로 투과성화하고 1차 항체 희석제(Leica Biosystems)로 1:25 희석된 FITC-접합 래트 모노클로날 항-마우스 보체 성분 C3(Cedarlane), 또는 1차 항체 희석액에 1:200 희석된 AF594-접합 염소 항마우스 IgG(Thermo Fisher Scientific)로 염색하였다. IgG 및 C3의 사구체 침착은 Kelkka et al. (2014) *Antioxid Redox Signal*. 21:2231-45에 설명된 방법에 따라 0에서 4까지의 반정량적 채점 시스템을 사용하여 병리학자에 의해 분석하였다(0=침착 없음, 1=약한 메산지움 침착, 2=현저한 메산지움 침착, 3=메산지움 및 약간의 모세혈관 침착, 및 4=심한 메산지움 및 메산지움모세혈관 침착). Fc 대조군 처리된 마우스와 비교할 때, 26 TACI CRD2-Fc로 처리된 동물에서 유의하게 감소된 사구체 IgG 및 C3가 관찰되었다(IgG에 대해 $p < 0.0001$ 대 Fc 대조군, 및 C3에 대해 $p = 0.0005$); 스튜던트 t-테스트를 사용하여 통계적으로 유의한 차이에 대해 데이터를 분석하였다.

[0636] [0427] 그 결과, TACI vTD-Fc는 SLE의 (NZB/NZW)F1 마우스 모델에서 단백뇨를 상당히 억제하고, 체중을 보존하며, 전체 생존을 향상시키고, 항-dsDNA 자가항체 및 BUN을 감소시키고, IgG 및 C3 신장 침착물을 감소시켜, 신장 질환을 예방 또는 개선할 수 있었던 것으로 입증되었다(데이터는 나타내지 않음).

[0637] 실시예 5: 확인된 돌연변이가 추가된 TACI 13-118 -Fc의 활성 평가

[0638] [0428] 실시예 1에서 확인된 TACI 돌연변이(표 1 참조)의 영향을 평가하여 더 긴 TACI ECD 서열(CRD1 및 CRD2 도메인 둘 다 함유)을 함유하는 Fc 융합 단백질의 활성을 조절하는 이들의 능력을 측정하였다. 이 실시예에서, 예시적인 돌연변이 K77E, F78Y 및 Y102D를 SEQ ID NO:73에 제시된 예시적인 Fc 서열에 융합된 참조 TACI ECD 13-118에 도입하였다. 동일한 돌연변이(SEQ ID NO:26에 제시됨)를 갖는 CRD2 도메인만을 함유하는 TACI vTD-Fc 융합 단백질, 또는 WT TACI (30-110, SEQ ID NO:130; 아타시셉트, SEQ ID NO:132의 TACI ECD 부분에 대응)와 활성을 비교하였다(각각 또한 SEQ ID NO:73에 제시된 Fc 서열에 융합됨). 실시예 2에 기술된 세포주 기반 생물검정을 사용하여 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 TACI 수용체를 통한 APRIL 또는 BAFF 매개 리간드 신호 전달의 차단을 평가하였다. TACI 수용체를 통한 APRIL 또는 BAFF-매개 리간드 신호전달은 세포에서 루시퍼라제 생산을 모니터링하여 정량화되었다.

[0639] [0429] 도 7에 도시된 바와 같이, TACI 13-118 ECD에 K77E, F78Y 및 Y102D 돌연변이를 도입하여 만든 변이체(K77E/F78Y/Y102D) TACI 13-118은 상응하는 WT TACI 13-118ECD(다이아몬드) 또는 대안적인 ECD 대조군 WT TACI 30-110(상향 삼각형)에 비해 APRIL 및 BAFF 차단을 (각각) 개선하였다. 그러나, 돌연변이를 TACI 13-118 ECD로 도입하더라도, 동일한 돌연변이를 갖지만 TACI의 CRD2 도메인만을 함유하는 더 짧은 변이체 TACI(SEQ ID NO: 26에 제시된 vTD)가 이 분석에서 가장 큰 APRIL 및 BAFF 차단을 나타내었다(하향 삼각형). 이러한 결과는 최소 CRD2 함유 도메인이 APRIL 및 BAFF 매개 TACI 신호 전달을 차단하는 개선된 활성을 부여한다는 것을 확인시켜 주지만, 돌연변이 K77E/F78Y/Y102D 역시도 이 돌연변이를 포함하는 변이체 TACI ECD에 의한 APRIL 및 BAFF 차단을 더욱 증강시킨다는 것을 확인해준다.

[0640] [0430] 표 E2는 도 7에 기술된 예시적인 분자들에 있어서 APRIL- 및 BAFF-매개 TACI 신호전달의 억제에 대한 최대 억제 농도의 절반(IC50) 값을 제공한다. 또한 각 분자에 있어서 WT TACI-Fc 대조군(Δ 아타시셉트)과의 비교

결과도 나타내었다.

표 E 2. 다중 도메인 면역조절 단백질 대 아타시셉트의 생체활성					
설명	SEQ ID NO	IC50(nM) APRIL	IC50(nM) APRIL (Δ TACI 30-110)	IC50(nM) BAFF	IC50(nM) BAFF (Δ TACI 30-110)
26 TACI-Fc	26	214	214(0.05)	1268	1268(0.28)
TACI 13-118	131	7811	7811(1.81)	8452	8452(1.88)
TACI 13-118, K77E/F78Y/Y102D 포함		848	848(0.20)	2048	2048(0.46)
TACI 30-110		4317	4317(1.00)	4490	4490(1.00)

실시예 6: 생체내 KLH 면역화 모델에서 TACI vTD-Fcs의 비교 평가

[0431] 이 실시예는 마우스에서 생체내 키홀 림프 헤모시아닌(KLH)에 대한 면역 반응에 영향을 미치는 예시적인 시험된 단일 도메인 Fc 융합 단백질(실시예 1에 기술됨)의 평가를 기술한다. 마우스 KLH 면역화 모델은 KLH를 1회 또는 2회 주사한 후 T 세포 의존성 항원 KLH에 대한 항원 특이적 반응에 대한 면역조절 분자의 효과를 평가하는 데 사용할 수 있다. 각각 최소 7일 간격으로 KLH를 2회 주사하면 1차 KLH 주사 후 1차 면역 반응과 2차 주사 후 기간의 2차 면역 반응을 모두 평가할 수 있는 모델이 제공된다. 이 실시예는 아쥬반트 없이 KLH의 2회 주사에 반응하여(연구 0일 및 12일에) 가용성 야생형(WT) 또는 Fc 융합체로 포맷된 변이체 TACI vTD와 같은 다중 TACI 단일 도메인 함유 분자의 활성을 평가한 연구를 설명한다. 이들 시험 물품을 Fc 이소타입 대조군 단백질의 몰-매칭 수준의 투여와 비교하였다. 마우스 KLH 모델에서 관찰된 시험 물품의 활성은 종종 인간에서의 면역조절 효과를 예측할 수 있다.

[0432] KLH 연구를 시작하기 위해, 10주령의 암컷 C57/BL6NJ 마우스(The Jackson Laboratories, Sacramento, CA)를 무작위로 각각 5마리씩 12개의 그룹으로 나누었다. 마우스에게 0일 및 12일에 복강내(IP) 주사를 통해 0.25 mg KLH(EMD Millipore, Cat. 374825-25MG)를 투여하였고; KLH의 원래 시판 스톡 용액을 주입 전에 Dulbecco의 인산염 완충 식염수(DPBS)로 적절한 농도로 희석하였다. IP 주사(4일 및 11일에 투여)를 통해 표 E3에 요약된 바와 같이 마우스에 시험 물품을 투여하였다. 6마리의 마우스는 나이브 대조군(그룹 13)으로서 미처리/미주사로 남아 있었다. 약물 노출, ADA 및/또는 항-KLH 항체 수준을 평가하기 위해 5일(1차 투여 후 24시간), 12일(2차 투여 후 24시간/KLH 부스트 전) 및 20일에 혈청을 수집 하였다. 그룹 10의 한 동물은 불완전한 용량의 시험 물품을 받았고 따라서 연구에서 제외되었다.

표 E3. 시험 물질 설명 및 투여 요법						
그룹 #	마우스 #	시험 물질	용량 수준 (mg/용량)	(mg/kg)	투여 일정(D = 연구일)	전달 경로
1	5	Fc 대조군	0.225	11.3	D4 및 D11	IP
5	5	TACI 30-110 - Fc	0.306	15.3	D4 및 D11	IP
6	5	TACI 13-118 - Fc	0.327	16.4	D4 및 D11	IP
7	5	26 TACI CRD2-Fc	0.271	13.6	D4 및 D11	IP
8	5	27 TACI CRD2-Fc	0.271	13.6	D4 및 D11	IP
9	5	29 TACI CRD2-Fc	0.272	13.6	D4 및 D11	IP
13	6	없음(나이프)	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음

N/A = 해당 없음

[0645]

[0646]

[0433] 20일째에, 모든 마우스를 이소플루란으로 마취시키고 혈액을 혈청 분리관에 수집하였다. 마우스를 희생시키고 비장을 제거하고 무게를 재고 얼음 위의 DPBS에 넣었다. 전혈을 원심분리하고 혈청을 제거하여 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)로 항-KLH 수준을 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다. 비장을 단일 세포 현탁액으로 가공하고, 적혈구(RBC)를 제조자의 지시에 따라 RBC 용해 완충액(Biolegend, Cat. 420301)을 사용하여 용해하고, 아크리딘 오렌지/요오드화프로피듐(AO/PI) 염색(Nexcelom, Cat. CS2-0106-5mL)을 이용하여, 이중-형광 생존력에 따라 각 샘플 내의 세포 수를 카운트하였다.

[0647]

[0434] 이어서 각 비장 샘플을 다음 방법을 사용하여 면역 세포 하위 집합의 유세포 분석을 위해 염색하였다: 1×10^6 개의 살아있는 세포를 2개의 96-웰 플레이트(Corning, Cat. 3797; 하나는 B 세포-특이 패널용이고 다른 하나는 T 세포-특이 패널용임)의 웰에 넣었다. 1500 x g에서 10초 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 세포 펠렛을 DPBS로 2회 세척하였다. 펠렛을 100 μ L의 생사 염색제(LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit, Life Technologies Corp., DPBS에서 1:1000 희석)에 재현탁하고 실온의 암실에서 10분 동안 배양하였다. 유세포 분석 완충액(각각 175 μ L)으로 2회 세척한 후, 중앙 펠렛을 마우스 BD Fc 블록(유동 완충액으로 1:50으로 희석)에 재현탁하고 실온에서 추가 5분 동안 암실에서 배양하였다. 추가 세척 없이 B 또는 T 세포 패널을 위한 세포의 각 웰에 다음 유세포 분석 항체 각테일 50 μ L(유세포 분석 완충액에 희석)를 첨가하였다. B 세포 패널의 경우, 각테일용으로 다음 항체들을 조합시켰다: 항-마우스 CD19 BV395(클론 1D3, Becton-Dickinson; 1:100), 항-마우스 CD138 BV421(클론 281-2, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD3 ϵ BV510(클론 17A2, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 IgD BV605(클론 11-26c.2a, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 B220 BV785(클론 RA3-6B2, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD95 FITC(클론 SA367H8, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD23 PerCP Cy5.5(클론 B3B4, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 GL7 PE(클론 GL7, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 Gr1 PE Cy7(클론 RB6-8C5, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD21 APC(클론 7E9, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 및 항-마우스 IgM APC Cy7(클론 RMM-1, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도). T 세포 패널의 경우, 각테일용으로 다음 항체들을 조합시켰다: 항-마우스 PD-1 BV421(클론 29F.1A12, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD11b BV510(클론 M1/70, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD3 ϵ BV605(클론 145-2C11, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD8 BV785(클론 53-6.7, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD44 FITC(클론 IM7, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD4 PerCP Cy5.5(클론 GK1.5, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD62L PE(클론 MEL-14, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CXCR5 PE Dazzle(클론 L138D7, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 항-마우스 CD25 PE Cy7(클론 PC61.5, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도), 및 항-마우스 CD45 AF700(클론 30-F11, BioLegend Inc.; 1:100, 최종 농도). 세포를 45분 동안 부드럽게 혼합하면서 암실에서 얼음 위에서 항체 각테일 중 하나와 인큐베이션한 후 유세포 분석 완충액(세척당 175 μ L)으로 2회 세척하였다. 세포 펠렛을 200 μ L 유세포 분석 완충액에 재현탁하고 LSRII 유세포 분석기에서 수집하였다. FlowJo 소프트웨어 버전 10.2(FlowJo LLC, USA)를 사용하여 데이터를 분석하고 GraphPad Prism 소프트웨어(버전 8.1.2)를 사용하여 그래프를 작성하였다. 주요 세포 하위 집합 식별 분석은 다음을 포함하였다: 총 B 세포(B220⁺ 세포), 변연부(MZ) B 세포(B220⁺, CD19⁺, CD23⁻, CD21^{high}, IgM^{high} 세포), 배 중심(GC) B 세포(B220⁺, CD19⁺, GL7⁺, CD95⁺ cells), T 세포 헬퍼(Tfh) 세포(CD45⁺,

CD3⁺, CD4⁺, PD-1⁺, CD185⁺ 세포), CD4⁺ T 이펙터 기억(T_{em}) 세포 (CD45⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD44⁺, CD62L⁻ 세포), 및 CD8⁺ T_{em} 세포 (CD45⁺, CD3⁺, CD8⁺, CD44⁺, CD62L⁻ 세포).

[0648] [0435] 통계적으로 유의미한 차이($p < 0.05$)는 일원 분산 분석(ANOVA) 및 GraphPad Prism 소프트웨어(버전 8.1.2)를 사용하여 보정되지 않은 Fisher의 최소 유의차(LSD) 다중 비교 테스트에 의해 결정되었다.

[0649] [0436] 시험 물질이 Fc 이소타입 대조군(SEQ ID NO:73)과 비교하여 KLH-매개 항체 면역 반응을 억제하는 정도를 결정하기 위해, 혈청 샘플을 2개의 ELISA 검정에서 항-KLH 항체의 농도에 대해 평가하였다. ELISA 분석은 혈청에서 IgM- 또는 IgG1-특이적 항-KLH 수준을 측정하였다. 다양한 희석액의 마우스 혈청 샘플을 KLH로 코팅된 플레이트에서 배양한 후 세척하고 1:2000 염소 항-마우스 IgG1:HRP 또는 1:5000 염소 항-마우스 IgM:HRP로 검출하였다. 발색은 TMB 기판 키트(SeraCare)를 사용하여 이루어졌으며 ELISA 플레이트는 플레이트 판독기(SpectraMax[®] iD3 Microplate Reader, Molecular Devices LLC)에서 분석되었다. 분석에 대한 표준 곡선이 없었기 때문에 광학 밀도(OD)를 사용하여 항-KLH 항체의 수준을 비교하였다. OD가 높을수록 혈청 샘플 내 항-KLH 항체 수준이 높다. 항-KLH IgM OD 수준에 대한 데이터는 도 10A(일차 반응), 도 10B (2차 반응)에 나타내고, 각각 표 E4 및 표 E5에 1원 ANOVA 및 보정되지 않은 피셔의 LSD 다중 비교 테스트에 의한 통계 분석을 나타내었다. 항-KLH IgG1 OD 수준을 도 10C(일차 반응), 도 10D (2차 반응)에 나타내고 표 E6 및 표 E7에 1원 ANOVA 및 보정되지 않은 피셔의 LSD 다중 비교 테스트에 의한 통계 분석을 나타내었다. 이들 결과는 각각의 시험 물질이 Fc 대조군 처리와 비교하여 1차 면역 반응 동안 혈청에서 항-KLH IgM 수준을 유의하게 감소시킬 수 있었으며, 특히 29 TACI-CRD2-Fc(SEQ ID NO: 29)가 시험된 모든 물질 중 가장 큰 감소를 나타내고, TACI 30-110-Fc 및 TACI 13-118-Fc 처리가 가장 온건한 효과를 나타냈음을 입증한다(도 10A). 시험 물질의 2차이자 마지막 투여 9일 후 측정된 20일째의 2차 반응의 경우, TACI 13-118-Fc를 제외한 모든 시험 물질은 항-KLH IgM 수준의 유의한 감소를 유도하였고, TACI 30-110-Fc, TACI 13-118-Fc를 제외한 모든 시험 물질에서 감소가 입증되었다(도 10B). 각 시험 물질은 또한 Fc 대조군과 비교하여 1차 면역 반응 동안 항-KLH IgG1 수준을 유의하게 감소시킬 수 있었고, TACI 30-110-Fc, TACI 13-118-Fc를 제외한 모든 시험 물질이 가장 큰 감소를 다시 보여준다(도 10C). KLH에 대한 2차 반응의 경우, TACI 30-110-Fc, TACI 13-118-Fc를 제외한 모든 시험 물질이 항 KLH IgG1의 수준을 유의하게 감소시켰다(도 10D). 이들 결과는 TACI vTD를 함유하는 대부분의 분자가 KLH에 대한 T 세포-의존성 항체 면역 반응을 감소시키는데 효과적이었으며, 26 TACI CRD2-Fc, 27개의 TACI CRD2-Fc, 및 29 TACI CRD2-Fc가 가장 큰 효과를 나타내어, 이 마우스 면역화 모델에서 중요한 효과를 나타냈음을 가리킨다.

표 E4. 항-KLH IgM OD 수준의 통계적 분석(1차 반응; 도 10A)

비교	p-값	유의함?
Fc 대조군 대 TACI 30-110-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 TACI 13-118-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 나이트	<0.0001	예

[0650]

표 E5. 항-KLH IgM OD 수준의 통계적 분석(2차 반응; 도 10B)		
비교	p-값	유의함?
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.0283	예
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.4653	아니
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 나이브	<0.0001	예

표 E6. 항-KLH IgG1 OD 수준의 통계적 분석(1차 반응; 도 10C)		
비교	p-값	유의함?
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.0218	예
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.0093	예
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	0.0012	예
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	0.0002	예
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 나이브	<0.0001	예

표 E7. 항-KLH IgG1 OD 수준의 통계적 분석(2차 반응; 도 10D)		
비교	p-값	유의함?
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.5367	아니
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.1477	아니

표 E7. 항-KLH IgG1 OD 수준의 통계적 분석(2차 반응; 도 10D)		
비교	p-값	유의함?
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	예
Fc 대조군 대 나이브	<0.0001	예

[0437] 도 11A 및 11B에 도시된 바와 같이, TACI 30-110-Fc 또는 TACI 13-118-Fc를 제외한 모든 시험 물품으로 처리된 마우스는 Fc 대조군 처리된 마우스에 비해 연구 종료 시점(20일)에서 각각 체중 및 세포 수로 평가했을 때 훨씬 더 작은 비장을 가졌다(표 E8). 각각의 시험 물품으로 처리된 마우스는 또한 Fc 대조군 그룹보다 상당히 적은 비장 세포를 가졌다. 더 작은 비장은 림프구의 감소를 나타내며, 이는 특히 B 및/또는 T 세포에 의해 구동되는 고조된 면역 반응과 관련된 자가 면역 및 염증성 질환의 병인에 대한 면역조절 효과를 가질 수 있다. 비장 중량 및 총 세포 수의 통계 분석은 각각 표 E8 및 표 E9에 제시되어 있다.

표 E8. 비장 무게에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교 (도 11A):						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 -Fc	TACI 13-118 -Fc	541 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 -Fc	NS					
TACI 13-118 -Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2 -Fc	0.0062	0.0172	0.0319			
27 TACI CRD2 -Fc	0.0097	0.0261	0.0469	NS		
29 TACI CRD2 -Fc	0.0181	0.0435	NS	NS	NS	
나이프	0.041	NS	NS	NS	NS	NS

표 E9. 비장 세포 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교 (도 11b)						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 -Fc	TACI 13-118 -Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 -Fc	0.0022					
TACI 13-118 -Fc	0.0079	NS				
26 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	0.0099	0.0029			
27 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	0.004	0.0011	NS		
29 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	NS	0.0227	NS	NS	
나이프	<0.0001	NS	0.0241	NS	NS	NS

[0438] 자가면역 및 염증성 질환의 병인에 특히 중요한 것은 B 세포 생존 및 분화, 항체 생산 및 T 세포 이펙터 기억을 촉진하는 세포 유형이다. 이러한 세포 유형에는 총 B 세포, 변연부(MZ) B 세포, 배중심(GC) B 세포, T 세포 헬퍼(Tfh) 세포, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 이펙터 기억(T_{em}) 세포가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 작용 기전이 이들 세포 유형을 감소시키는 것을 포함하는 치료제는 수많은 자가항체-매개 질환의 치료에 효과적일 것으로 예상된다. 임의의 TACI vTD-Fc 시험 물품을 사용한 치료는 과도기-2(B220⁺ CD19⁺ CD23⁺ CD21^{high} IgM^{high}), 여포성(B220⁺ CD19⁺ CD23⁺ CD21⁺ IgM⁺), 변연부(B220⁺ CD19⁺ CD23^{neg} CD21^{high} IgM^{high}), 배중심(B220⁺ CD19⁺ GL7⁺ CD95⁺), 및 혈장 세포(B220^{low} CD19⁺ CD138^{high})에 대한 영향을 비롯한, 잔류 처리군에 비해 다발 골수 B 세포 서브세트의 수를 실질적으로 감소시켰다(도 12 및 도 13). 이들 TACI vTD- 분자는 B 세포 생존과 분화 및 항체 생산에 중요한 이들 집단의 백분율(나타내지 않음) 또는 수를 감소시키는 능력에 있어서 2개의 WT TACI -Fc 분자(TACI 13-188-Fc 및 TACI 30-110-Fc)만큼 효과적이거나 더 우수하였다. 20일째 비장 세포의 유동 세포측정 데이터로부터의 통계 분석이 표 E10-E28에 제시되어 있다.

[0439] 비장 CD3⁺, CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포 집단은 6개의 TACI vTD- 함유 시험 물품에 의해 대체로 영향을 받지 않았다. Fc 대조군과 비교하여(도 14A-C), Fc 대조군과 비교하여 T_{cm} 및 T_{em} 기억 T 세포는 영향을 받지 않았다(도 15). Fc 대조군과 비교하여, 모든 시험 물품은 배 중심에서 B 세포와 상호 작용하고 T 세포-의존성 항체 반응에 대한 중요한 기여자인 여포 헬퍼 T 세포(CD45⁺, CD3⁺, CD4⁺, PD-1⁺, CD185⁺)의 수를 감소시켰다(도 14D).

표 E 10. 비장 B 세포 서브세트의 통계 분석 - 세포 수 대 Fc 대조군(도 12)						
비교	T1 B 세포	T2 B 세포	역포 B 세포	변연부 B 세포	GC B 세포	플라즈마 세포
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.2738	0.4820	<0.0001	<0.0001	0.0152	<0.0001
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.5942	0.0045	<0.0001	<0.0001	0.0115	0.0012
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	0.9402	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	0.4679	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	0.9061	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc 대조군 대 나이브	0.2333	0.0241		<0.0001	<0.0001	<0.0001

[0660]

표 E11. 비장 T 세포 서브세트의 통계 분석 - 세포 수 대 Fc 대조군(도 14A-14D)				
비교	CD3+ T 세포	CD8+ T 세포	CD4+ T 세포	CD4+ Tfh 세포
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.7623	0.5177	0.2474	<0.0001
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.7210	0.6151	0.2739	0.0001
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	0.1513	0.6863	0.0261	<0.0001
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	0.1209	0.8049	0.0095	<0.0001
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	0.4042	0.7596	0.0728	<0.0001
Fc 대조군 대 나이브	0.0038	0.0086	0.0029	<0.0001

[0661]

표 E12. 비장 T 세포 서브세트의 통계 분석 - 세포 수 대 Fc 대조군(도 15)						
비교	나이브 CD4+ T 세포	CD4+ Tcm 세포	CD4+ Te 세포	나이브 CD 8+ T 세포	CD8+ Tcm 세포	CD8+ Te 세포
Fc 대조군 대 TACI 30-110 - Fc	0.4484	0.0695	0.0088	0.9952	0.2531	0.1411
Fc 대조군 대 TACI 13-118 - Fc	0.4336	0.1831	0.0355	0.8153	0.3456	0.0729
Fc 대조군 대 26 TACI CRD2-Fc	0.1548	0.0003	<0.0001	0.5016	0.7516	0.7624
Fc 대조군 대 27 TACI CRD2-Fc	0.0824	<0.0001	<0.0001	0.5055	0.8187	0.2444
Fc 대조군 대 29 TACI CRD2-Fc	0.2292	0.0015	0.0004	0.5929	0.3311	0.1632

[0662]

표 E12. 비장 T 세포 서브세트의 통계 분석 - 세포 수 대 Fc 대조군(도 15)						
비교	나이브 CD4+ T 세포	CD4+ Tcm 세포	CD4+ Te 세포	나이브 CD 8+ T 세포	CD8+ Tcm 세포	CD8+ Te 세포
Fc 대조군 대 나이브	0.0433	0.0516	<0.0001	0.0782	0.0016	0.0166

[0663]

표 E 13. T1 B 세포 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD 2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2 -Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2 -Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2 -Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	NS	NS	NS	NS	NS	NS

표 E14. T2 B 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD 2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	0.0042	0.0268				
26 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
27 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS		
29 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS	NS	
나이프	0.0231	0.0033	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

[0664]

표 E15. 역포 B 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	<0.0001	NS				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS	NS	
나이프	<0.0001	NS	NS	<0.0001	<0.0001	<0.0001

표 E16. 변연부 B 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	<0.0001	NS				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	NS			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	NS	NS	NS	
나이프	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

표 E17. 종자 중심 B 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	0.0182					
TACI 13-118 - Fc	0.0139	NS				

표 E17. 종자 중심 B 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - F _c	26 TACI CRD 2-F _c	27 TACI CRD2-F _c	29 TACI CRD2-F _c
26 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0036	0.0049			
27 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0008	0.0011	NS		
29 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0403	NS	NS	NS	
나이브	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS	NS	0.0601

표 E18. 혈장 세포 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - F _c	26 TACI CRD 2-F _c	27 TACI CRD2-F _c	29 TACI CRD2-F _c
TACI 30-110 - FC	<0.0001					
TACI 13-118 - F _c	0.0016	NS				
26 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0007	<0.0001			
27 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0024	0.0001	NS		
29 TACI CRD2-F _c	<0.0001	0.0028	0.0002	NS	NS	
나이브	<0.0001	NS	0.0211	0.0236	NS	NS

표 E19. CD3+ T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - F _c	26 TACI CRD 2-F _c	27 TACI CRD2-F _c	29 TACI CRD2-F _c
TACI 30-110 - FC	NS					
TACI 13-118 - F _c	NS	NS				
26 TACI CRD2-F _c	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2-F _c	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2-F _c	NS	NS	NS	NS	NS	
나이브	0.0038	0.0089	0.0104	NS	NS	NS

[0667]

표 E20. CD4+ T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD 2-Fc	27 TACI CRD2 -Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2-Fc	0.0261	NS	NS			
27 TACI CRD2-Fc	0.0095	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	0.0029	0.062	NS	NS	NS	NS

표 E21. CD8+ T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD 2-Fc	27 TACI CRD2 -Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	0.023	0.0051	0.0072	NS	0.0387	0.0167

표 E22. 역포 헬퍼 T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD 2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	0.0001	NS				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	0.0078			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	0.0058	NS		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	NS	0.0293	NS	NS	

[0668]

표 E22. 역포 헬퍼 T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
나이프	<0.0001	NS	NS	0.0472	0.036	NS

표 E23. 나이브 CD4+ T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - FC	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2-Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	0.0433	NS	NS	NS	NS	NS

표 E24. CD4+ Tcm 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2 -Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - FC	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2 -Fc	0.0003	0.0488	0.0148			
27 TACI CRD2 -Fc	<0.0001	0.0206	0.0056	NS		
29 TACI CRD2 -Fc	0.0015	NS	0.0415	NS	NS	
나이프	NS	NS	NS	0.0453	0.0183	NS

표 E25. CD4+ Te 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - FC	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	0.0088					
TACI 13-118 - Fc	0.0355	NS				

[0669]

표 E25. CD4+ T _e 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2- Fc	27 TACI CRD2- Fc	29 TACI CRD2- Fc
26 TACI CRD2- Fc	<0.0001	0.0188	0.0043			
27 TACI CRD2- Fc	<0.0001	0.0094	0.002	NS		
29 TACI CRD2- Fc	0.0004	NS	NS	NS	NS	
나이프	<0.0001	0.0128	0.0026	NS	NS	NS

표 E26. 나이브 CD8+ T 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2- Fc	27 TACI CRD2- Fc	29 TACI CRD2- Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	NS	NS	NS	NS	NS	NS

표 E27. CD8+ T _{cm} 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2- Fc	27 TACI CRD2- Fc	29 TACI CRD2- Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	0.0016	<0.0001	<0.0001	0.0041	0.0032	0.0001

표 E28. CD8+ T _e 세포의 수에 대한 모든 처리군에 걸친 통계적 비교						
처리군	Fc 대조군	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2- Fc	27 TACI CRD2 -Fc	29 TACI CRD2- Fc
TACI 30-110 - Fc	NS					
TACI 13-118 - Fc	NS	NS				
26 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS			
27 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS		
29 TACI CRD2- Fc	NS	NS	NS	NS	NS	
나이프	0.0166	0.0002	<0.0001	0.0073	0.0005	0.0004

[0440] 이들 결과는 함께 B 및/또는 T 세포 활성을 억제하는 TACI vTD-함유 단일 도메인 Fc 융합 분자가 면역 반응 및 T 세포-의존성 항원 KLH에 의해 매개되는 세포 하위 집합 변화를 생체내에서 감소시킬 수 있음을 나타낸다(즉, 혈청 중 항-KLH 수준 및 면역 세포 하위 집합의 변화). 이러한 결과는 과활성 림프구가 역할을 하는 자가면역 및 염증성 질환의 치료에서 임상 치료제로서 단일 TACI 도메인 B 세포 억제 분자의 평가와 일치한다.

실시예 7. TACI 함유 분자에 의한 TACI 매개 자극의 TACI 차단 생물활성 평가

- [0674] [0441] SEQ ID NO:26 (K77E, F78Y, Y102D), SEQ ID NO:27 (Q75E, R84Q) or SEQ ID NO: 29 (K77E, A101D, Y102D)에 제시된 예시적인 TACI vTD에 존재하는 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 부가적인 TACI vTD를 생성하였다. Q75E, K77E, F78Y, R84Q, A101D 및 Y102D의 돌연변이 조합을 포함하는 단일, 이중 및 삼중 돌연변이가 생성되었다. 생성된 TACI vTD는 Fc 도메인이 있는 TACI vTD-Fc 융합 단백질로 추가 포맷되었다. 생성된 예시적인 Fc 융합 단백질은 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 생성되었다. 간략하게, Fc 융합 단백질로서 재조합 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 다음과 같은 단백질을 인코딩하도록 인코딩 DNA를 생성하였다: 변이체 TACI 도메인에 이어서 7개 아미노산의 링커 (GSGGGGS; SEQ ID NO: 74), 그에 이어서 면역글로불린 단백질에 대한 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열 (SEQ ID NO: 73). 비교를 위해, 다음 분자들도 시험하였다: (1) WT TACI (68-110)-Fc (TACI 68-110, SEQ ID NO: 13, TACI-Fc SEQ ID NO: 171); 및 (2) SEQ ID NO:73에 제시된 예시적인 Fc 서열에 융합된 참조 TACI ECD 13-118에 도입된 예시적인 돌연변이 K77E, F78Y 및 Y102D를 갖는 TACI-Fc; 실시예 5 참조. 추가 대조군은 다음을 포함한다: (3) WT TACI (13-118)-Fc (TACI 13-118, SEQ ID NO:131; 텔리타시셉트의 TACI ECD 부분에 해당); (4) WT TACI(30-110)-Fc(TACI 30-110, SEQ ID NO:130; 아타시셉트의 TACI ECD 부분에 해당, SEQ ID NO:132); (5) BAFF-R ECD 및 (6)벨리무맙
- [0675] [0442] 생성된 분자는 실질적으로 실시예 2에 기재된 바와 같이 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포에서 TACI 수용체를 통한 APRIL 또는 BAFF-매개 리간드 신호전달의 차단에 대해 평가되었다. 예시적인 TACI vTD-Fc 분자는 100,000 - 6 pM에서 적정되었고 Jurkat/NF- κ B/TACI 세포를 첨가하기 30분 전에 30nM 인간 APRIL 또는 10nM 인간 BAFF와 혼합하였다. APRIL 또는 BAFF-매개 리간드 신호전달을 세포에서 루시페라제 생산을 모니터링하여 정량화하였다.
- [0676] [0443] 이들 결과는 표 E29에서 예시적인 테스트된 분자의 최대 억제 농도의 절반(IC50)으로 요약된다. 참조 대조군 WT TACI(68-110)-Fc(TACI 68-110, SEQ ID NO: 13, TACI-Fc SEQ ID NO: 171)와 비교한 IC50의 백분율 변화를 팔호(Δ WT)에 나타내었다. 상기 묘사된 결과와 유사하게, 야생형 최소 CRD2 WT TACI(68-110)-Fc는 텔리타시셉트 및 아타시셉트와 유사한 서열을 갖는 것들 비롯한 다른 시험된 대조군 분자와 비교하여 APRIL 및 BAFF의 우수한 차단을 나타냈다. 표시된 바와 같이, 특정 돌연변이 및 돌연변이들의 조합은 APRIL 또는 BAFF 매개 리간드 신호 전달을 차단하는 능력의 추가 실질적인 증가와 관련이 있다. 이와 함께 이들 결과는 APRIL 및 BAFF TACI 매개 리간드 신호 전달을 차단하는 TACI vTD 분자의 능력을 보여준다.

표 E29. 예시적인 TACI vTD-Fc			
SEQ ID NO	돌연변이	APRIL IC ₅₀ (pM) (Δ WT)	BAFF IC ₅₀ (pM) (Δ WT)
26	K77E, F78Y, Y102D	9209 (0.75)	1552 (0.84)
27	Q75E, R84Q	11832 (0.96)	1461 (0.79)
29	K77E, A101D, Y102D	2914 (0.24)	1184 (0.64)
177	Q75E	1938 (0.16)	1457 (0.79)
32	K77E	159 (0.01)	1537 (0.83)
183	F78Y	176 (0.01)	1638 (0.88)
30	R84Q	566 (0.05)	5493 (2.96)
23	A101D	8382 (0.68)	1827 (0.99)
190	Y102D	11601 (0.94)	1863 (1.00)
178	Q75E, K77E	10709 (0.87)	1888 (1.02)
179	Q75E, F78Y	13431 (1.09)	1793 (0.97)
180	Q75E, A101D	19999 (1.62)	2357 (1.27)
181	Q75E, Y102D	11096 (0.90)	2147 (1.16)
191	K77E, F78Y	10110(0.82)	1966 (1.06)
24	K77E, R84Q	4256 (0.35)	2258 (1.22)
25	K77E, A101D	2039 (0.17)	1957 (1.06)
192	K77E, Y102D	891 (0.07)	2178 (1.17)
184	F78Y, R84Q	2623 (0.21)	2260 (1.22)
185	F78Y, A101D	2015(0.16)	1853 (1.00)
186	F78Y, Y102D	8492 (0.69)	1964 (1.06)
187	R84Q, A101D	11200 (0.91)	2346 (1.27)
188	R84Q, Y102D	12300 (1.00)	1864 (1.01)
189	A101D, Y102D	33570 (2.72)	1953 (1.05)
182	K77E, F78Y, R84Q	10058 (0.82)	2206 (1.19)
13	WT TACI(68-110)(SEQ I D NO 171)	12321 (1.00)	1854 (1.00)
1	WT TACI(13-118) Fc1.3	-	7905 (4.26)
아타시셉트	-	-	7735 (4.17)
텔리타시셉트	-	-	9172 (4.95)
텔리타시셉트	-	-	7297 (3.94)
텔리타시셉트+	K77E, F78Y, Y102D	13168 (1.07)	1988 (1.07)
BAFF-R	-	-	53226 (28.7)
벨리무맙	-	-	2195 (1.18)

실시예 8. 비-비만 당뇨병 마우스에서 쇼그렌 증후군 모델에서의 평가

[0444] 본 실시예는 침샘염 평가, 테스트 분자의 혈청 수준 및 채도염의 평가를 비롯하여, NOD 마우스에서 쇼그렌 증후군의 생체내 단기 모델에서 예시적인 단일 도메인 26-TACI-vTD Fc 융합 단백질(TACI vTD SEQ ID NO: 26; Fc 융합체 SEQ ID NO: 167)의 평가를 설명한다.

[0445] 쇼그렌 증후군 모델은 항-mPD-L1 항체의 반복 투여에 의해 당뇨병에 걸리기 쉬운 암컷 NOD/ShiLtJ 마우스(약 6주령)에서 유도되었다. 구체적으로, 항-mPD-L1 항체 0.1 mg을 0, 2, 4 및 6일에 복강내 주사로 투여하였다. 시험 분자 융합 단백질을 하기 표 E30에 따라 0, 2 및 4일에 투여하였다.

표 E30. 처리군 및 투약 요법					
그룹	N	항-mPD-L1 치료(IP)	시험 물질(T A)	TA 용량 수준(IP)	mAb 치료 및 TA 투약 일수
1	15	0.1mg	Fc 대조군	0.28mg	0, 2, 4, 6 및 0, 2 4
3	15	0.1mg	26-TACI-C RD2 Fc	0.34mg	0, 2, 4, 6 및 0, 2 4
6 (나이프)	5	0	n/a	0	n/a

[0681]

[0682]

[0446] 7, 8, 9, 10일 췌에 마우스의 꼬리 정맥으로부터 채혈하고(2-5 μ L), ReliOn Prime Glucose Test System을 이용하여, ReliOn Prime 글루코스 시험지를 이용하여 혈당(mg/dL)을 측정하였다. 실험 10일째에 마우스를 희생시키고 혈청, 턱밑샘(SMG) 및 췌장을 채취하여 분석하였다.

[0683]

[0447] 왼쪽 SMG와 췌장을 제거하고 인접한 림프절로부터 절제하여 약 72시간 동안 중성 완충 포르말린(NBF)에 넣은 다음 70% 에탄올로 옮겼다. 고정된 조직을 파라핀에 포매하고 절개한 후 유리 슬라이드에 헤마톡실린과 에오신(H&E)으로 염색하였다.

[0684]

[0448] 침샘염의 정도를 평가하는 데 사용되는 채점 시스템은 Nandula et al. 2011(문헌의 표 6; 표 E31로 재생됨)에 따라, 췌도염은 Gutierrez et al 2014(문헌의 표 7; 표 E32로 재생됨)에 따라 점수를 매겼다.

표 E31. 침샘염 평가에 사용된 조직학적 스코어링	
점수	기준
0	염증성 병소 없음
1	>50 염증 세포 중 1-5개 병소
2	실질(parenchymal) 파괴가 없는 >5 병소
3	적당한 실질 파괴
4	광범위한 실질 파괴

[0685]

표 E32. 췌도염 평가에 사용된 조직학적 스코어링	
점수	기준
0	췌도염 없음
1	섬 주위 절연염
2	중간 췌도염
3	섬내 췌도염
4	완전한 섬 췌도염

[0686]

[0687]

[0449] 조직학 점수에 대한 그룹 간의 통계적으로 유의미한 차이는 Student's t-test를 사용하여 결정되었다. GraphPad PRISM® 소프트웨어(버전 8.1.2)을 통계 분석에 사용하였으며 p 값 < 0.05는 모든 통계 테스트에서 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0688]

[0450] 예시적인 26-TACI-CRD2 Fc 융합 단백질에 의한 치료는 침샘염의 발병률을 감소시켰고(도 16A), Fc 대조군에 대한 평균 점수 보다 상당히 낮은 조직학 점수($p < 0.01$)를 결과시켰다(도 16B). 이러한 결과는 시험된 분자로 항-PD-L1 주사된 NOD 마우스의 치료가 쇼그렌 증후군의 이 모델에서 침샘염의 발병률 및 중증도 모두를 감소시킨다는 발견과 일치한다.

[0689] [0451] 이들 당뇨병에 걸리기 쉬운 마우스에서 전체 체도염 발생률 및 시험된 분자로 처리한 후 체도염 정도를 도 17A 및 도 17B에 나타내었다. 26-TACI-CRD2 Fc 융합 단백질은 조직학적 분석에 의해 평가된 바와 같이 체도염의 정도를 상당히 감소시켰다(도 17B).

[0690] [0452] 이와 함께 이들 결과는 테스트된 예시적인 TACI-Fc 분자를 사용한 치료가 쇼그렌 증후군의 이 마우스 모델에서 침샘염의 발병률 및 중증도를 감소시켰다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 쇼그렌 증후군을 치료하기 위한 치료적 용도에서의 TACI 분자 및 인간에서 1형 당뇨병의 발병에 영향을 미치는 치료제로서의 TACI-CTLA-4 다중-도메인 스택 분자의 가능성을 나타낸다.

[0691] **실시예 9. 예시적인 단량체 및 사량체 작제물의 평가.**

[0692] [0453] 상이한 길이의 WT TACI: 68-110(SEQ ID NO:13에 제시됨), 29-110 (SEQ ID NO: 1에 제시됨) 또는 13-118 (SEQ ID NO: 131에 제시됨) 및 SEQ ID NO:26에 제시된 TACI vTD(K77E, F78Y, Y102D)를 이용하여, 1개(단량체) 또는 4개(사량체 바벨 및 사량체 탠덤) TACI vTD 도메인을 함유하는 추가의 TACI-Fc 융합 단백질을 생성하였다. 단량체 및 사량체 TACI WT 및 TACI vTD는 Fc 도메인을 갖는 TACI WT 및 TACI vTD-Fc 융합 단백질로서 포맷되었다. 생성된 예시적인 Fc 융합 단백질은 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 생성되었고 표 E33A-E33C에 기술되어 있다.

[0693] [0454] 간략하게, 단일 사슬 Fc 융합 단백질로서 재조합 단량체 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 인코딩 DNA를 생성하여 다음과 같이 단백질을 인코딩하였다: WT TACI 또는 변이체 TACI 도메인에 이어서 12개 아미노산의 링커(GSGGGSGGGGS; SEQ ID NO: 194) 이어서 SEQ ID NO: 218에 제시된 단일 사슬 Fc (scFc)(면역글로불린 단백질(SEQ ID NO: 73)에 대해 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열, 이어서 (GGGGS)₁₃ 링커(SEQ ID NO:195), 이어서 면역글로불린 단백질에 대해 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 제2 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열로 구성됨). 예를 들어 SEQ ID NO:195에 기재된 긴 링커는 첫 번째 Fc 단위의 C-말단을 scFc를 형성하는 두 번째 Fc 단위의 N-말단에 연결한다. 생성된 분자는 표 E33A에 요약되어 있다.

표 E33A. 예시적인 단량체 면역조절 단백질					
AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	설명	TACI SEQ ID N O	링커 SEQ ID NO	FC SEQ ID NO
196	207	TACI WT 13 GS(G4S)2 (194) sc_Fc 218	13	194	218
199	210	TACI 26 GS(G4S)2(194) scFc_218	26	194	218
203	214	TACI WT 1 GS(G4S)2 (194) scFc_218	1	194	218
205	216	TACI WT 131 GS(G4S)2 (194) scFc_218	131	194	218

[0694]

[0695] [0455] Fc 융합 단백질로서 재조합 사량체 면역조절 단백질을 생성하기 위해, 단백질을 다음과 같이 상이한 형식으로 생성하였다:

[0696] [0456] 하나의 포맷에서, 다음과 같이 세 가지 다른 단백질 버전을 인코딩하기 위해 인코딩 DNA를 생성하였다: WT TACI(SEQ ID NO:198): WT TACI 도메인 SEQ ID NO:13, 이어서 (G4S)4 SEQ ID NO: 84; 이어서 WT TACI 도메인 SEQ ID NO: 13; 이어서 GSGGGGS SEQ ID NO: 74의 링커; 이어서 면역글로불린 단백질(SEQ ID NO: 73)에 대해 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열.

[0697] [0457] 하나의 포맷에서, 다음과 같이 세 가지 다른 단백질 버전을 인코딩하기 위해 인코딩 DNA를 생성하였다: WT TACI(SEQ ID NO:202): WT TACI 도메인 SEQ ID NO:13, 이어서 GSGGGGS SEQ ID NO: 74의 링커; 이어서 면역글로불린 단백질(SEQ ID NO: 73)에 대해 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열, 이어서 (G4S)4 SEQ ID NO: 84의 링커, 이어서 WT TACI 도메인 SEQ ID NO:13.

[0698] [0458] 하나의 포맷에서, 다음과 같이 TACI vTD 바벨(SEQ ID NO:201): SEQ ID NO:26에 제시된 TACI vTD, 이어

서 GSGGGGS SEQ ID NO:74의 링커; 이어서 면역글로불린 단백질(SEQ ID NO: 73)에 대해 Eu 인덱스 넘버링 시스템에 의한 돌연변이 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 인간 IgG1 이펙터리스 Fc 서열, 이어서 (G4S)4 SEQ ID NO: 84의 링커, 이어서 SEQ ID NO:26에 제시된 TACI vTD.

표 E33B. 예시적인 사랑체 면역조절 단백질							
AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	설명	1 ST TACI	링커	2nd TACI -	링커	FC
198	209	TACI WT 13 (G4S)4 (84) (TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73	13	84	13	74	73

표 E33C. 예시적인 사랑체 면역조절 단백질							
AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	설명	1 ST TACI	링커	FC	링커	2nd TACI
202	213	TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73(G4S)4 (84) (TACI WT 13	13	74	73	84	13
201	212	TACI 26 GSG4S (74) Fc 73 (G4S)4 (84) TACI 26	26	74	73	84	26

A. 예시적인 다중 도메인 분자의 생물활성

[0459] 한 실험에서, 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 APRIL- 또는 BAFF-매개 신호전달 차단에 대해, Jurkat/NF- κ B/TACI 리포터 세포를 사용하여 표 E33A-C에 제시된 예시적인 분자들을 평가하였다. 가용성 BAFF(3-mer)의 억제 또는 20개의 BAFF 3-mers (BAFF 60-mer)의 올리고머의 억제에 대한 활성을 평가하였다. 메르). 표 E34는 APRIL- 및 BAFF-매개 TACI 신호전달의 억제에 대한 최대 억제 농도의 절반(IC50) 값을 제공한다. 일부 경우에, 테스트된 단백질은 그들의 부모 WT 대조군과 비교되지 않았으며 아래 표에 (-)로 표시된다. 표 E34의 결과는 생성된 모든 포맷이 BAFF 및 APRIL 결합을 차단함을 보여준다.

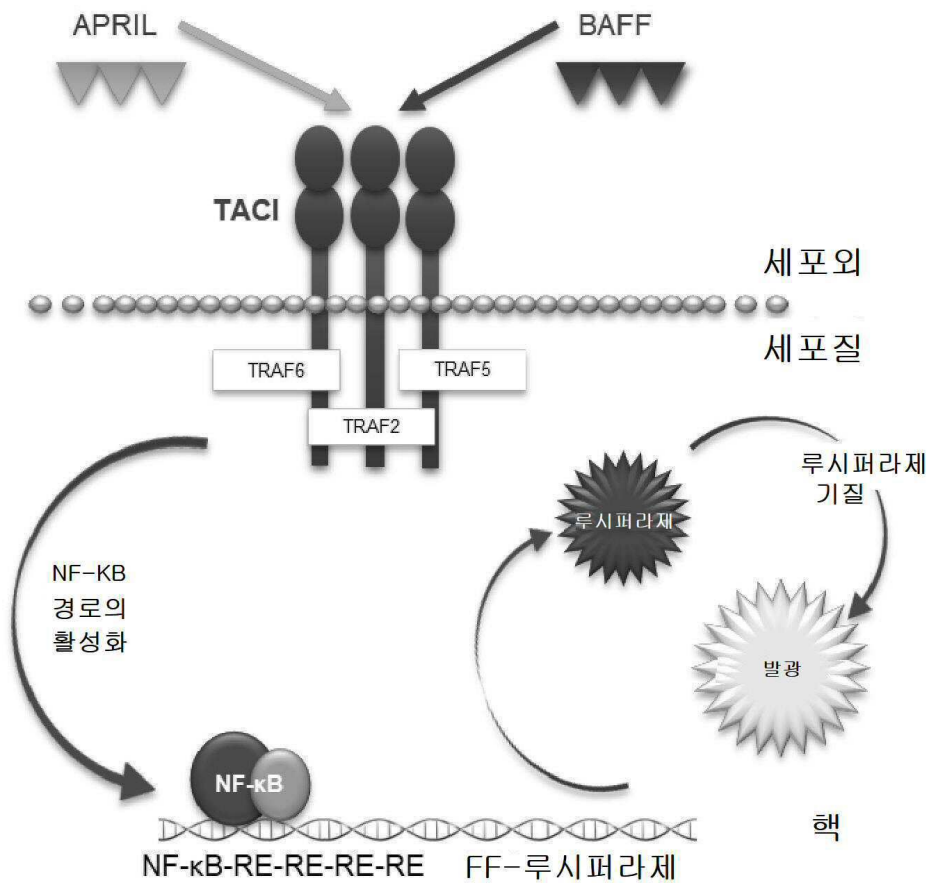
표 E34. 예시적인 단량체 및 사랑체 면역조절 단백질의 평가				
SEQ ID NO	설명	APRIL IC ₅₀ (pM)	BAFF IC ₅₀ (pM)	BAFF 60량체 IC ₅₀ (pM)
196	TACI WT 13 GS(G4S)2 (194) sc_Fc 218	-	5695	24081
198	TACI WT 13 (G4S)4 (84) (TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73	34554	3287	4333
202	TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73(G4S)4 (84) (TACI WT 13	11910	1039	2581
199	TACI 26 GS(G4S)2(194) scFc_218	-	8237	106021
201	TACI 26 GSG4S (74) Fc 73 (G4S)4 (84) TACI 26	3762	779	778
203	TACI WT 1 GS(G4S)2 (194) scFc_218	-	4422	15801
205	TACI WT 131 GS(G4S)2 (194) scFc_218	-	4577	14268

[0704]

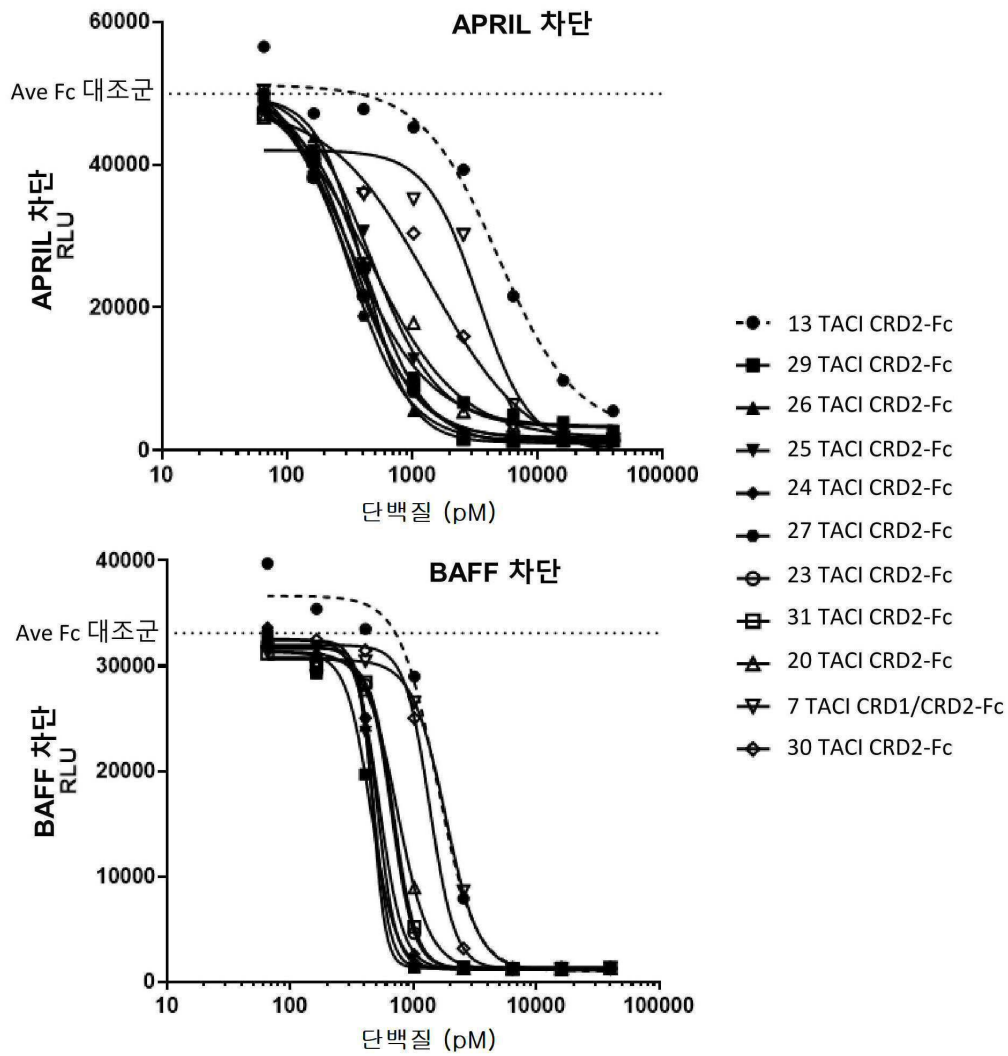
[0460] 본 발명은 예를 들어 본 발명의 다양한 측면을 설명하기 위해 제공되는 특정한 개시된 실시예로 범위가 제한되도록 의도되지 않는다. 기재된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본원의 기재 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있으며 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

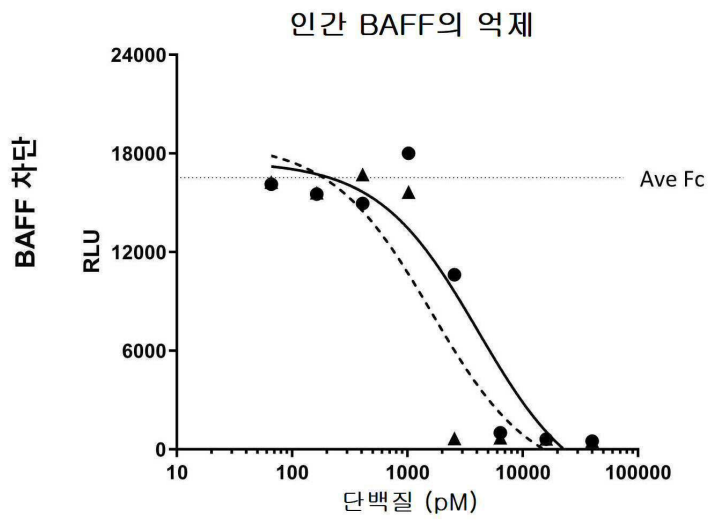
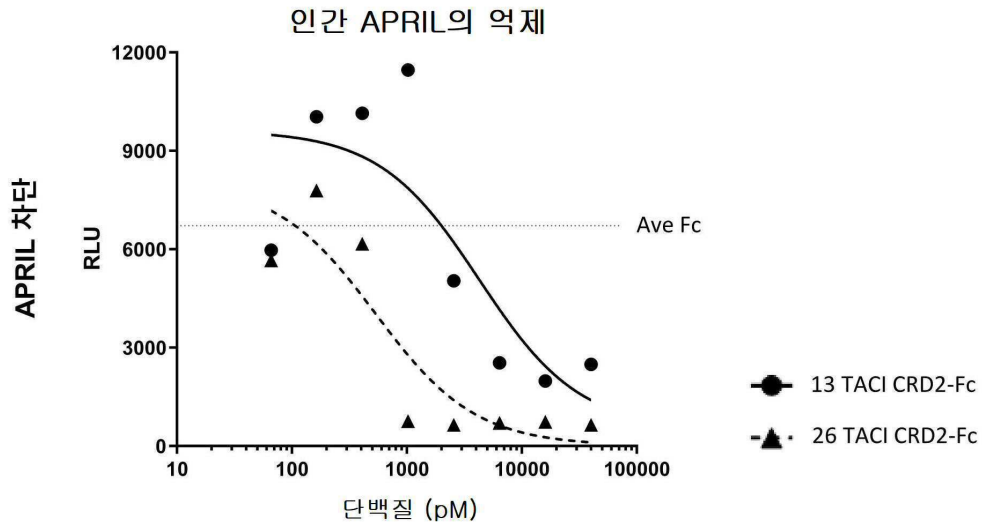
도면1



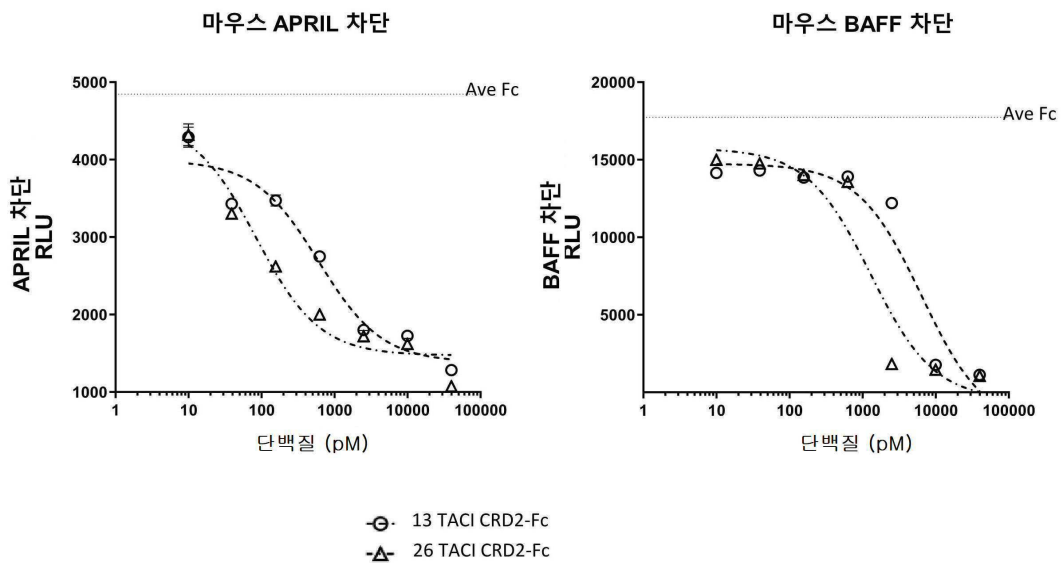
도면2



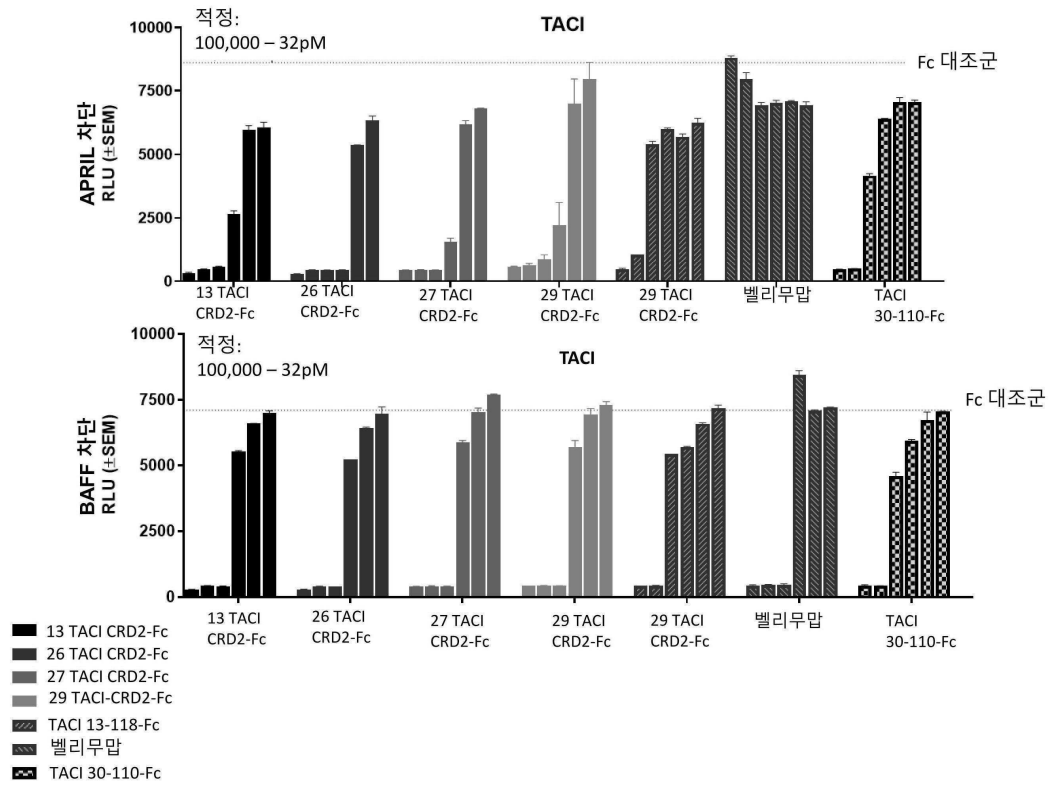
도면3



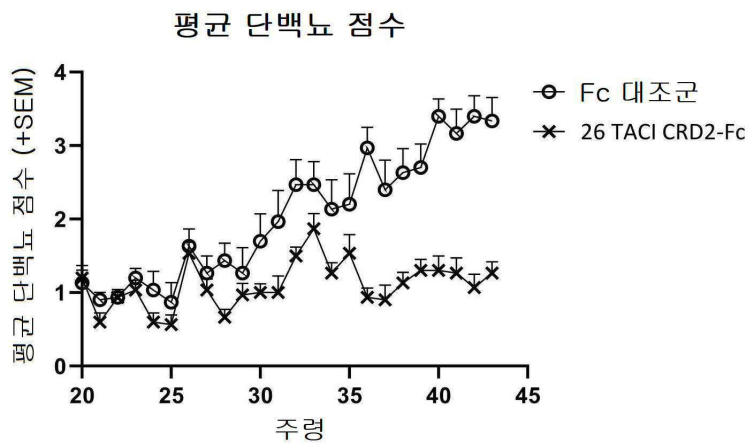
도면4



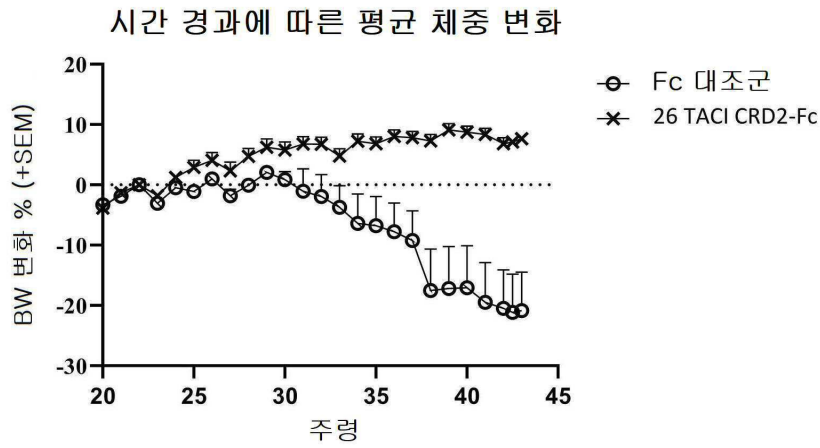
도면5



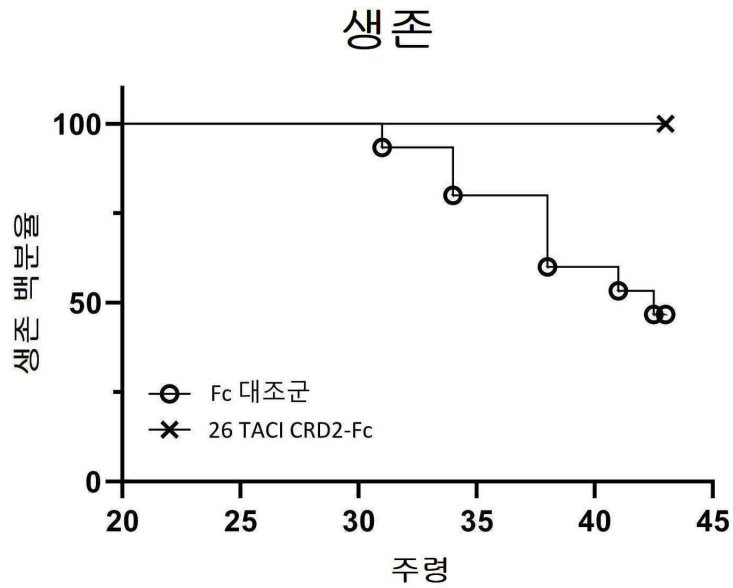
도면6a



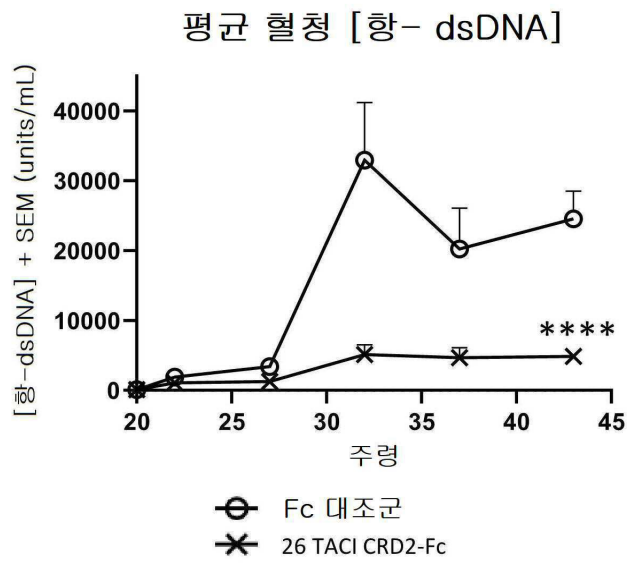
도면6b



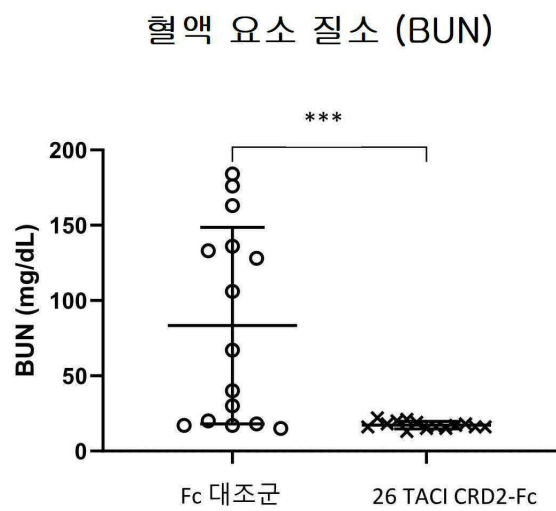
도면6c



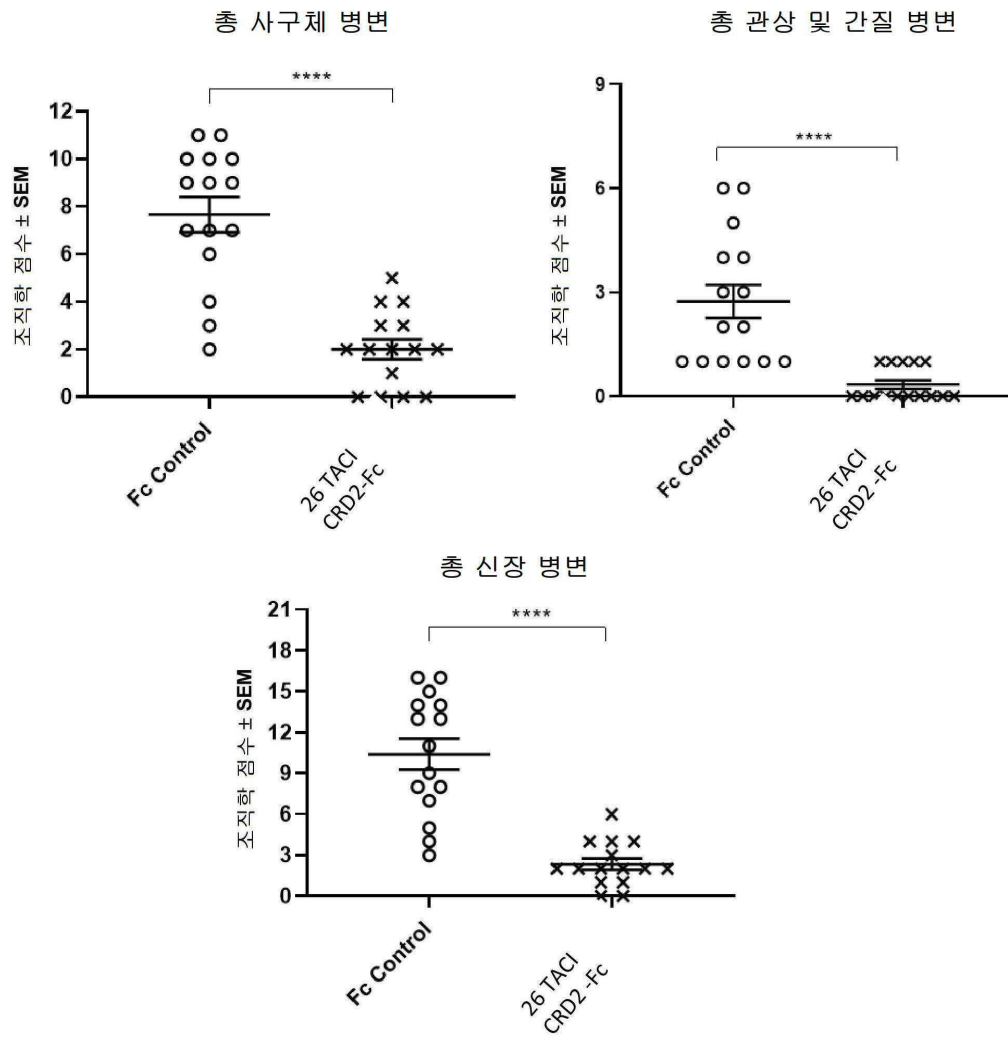
도면6d



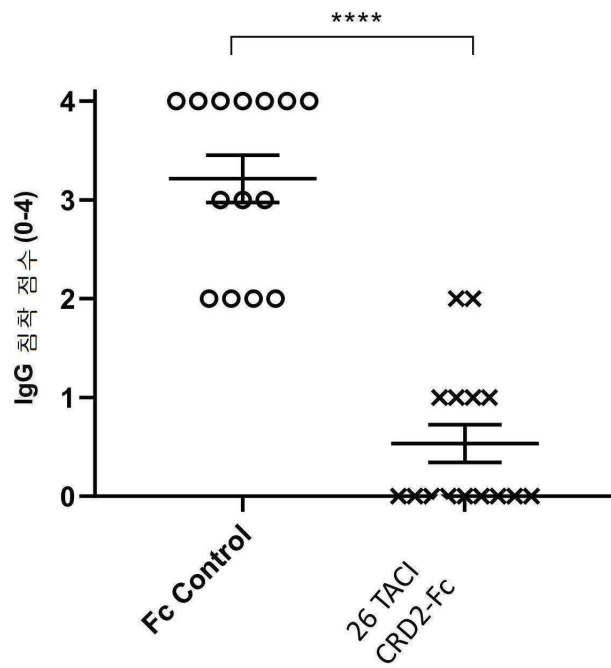
도면6e



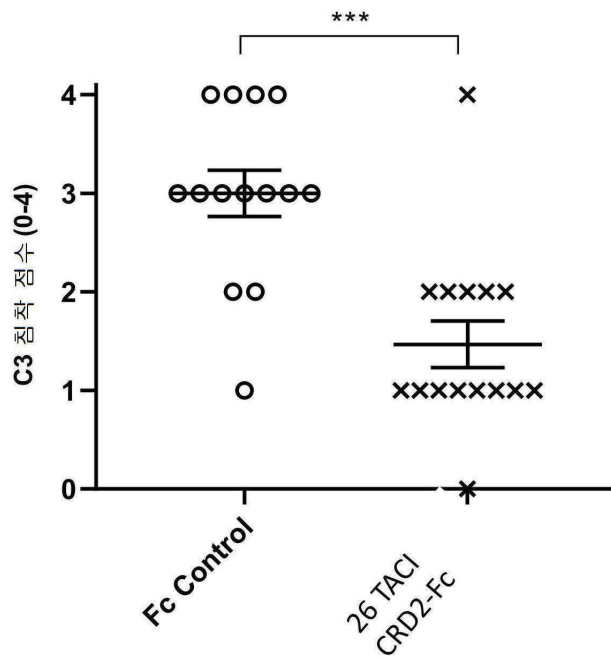
도면6f



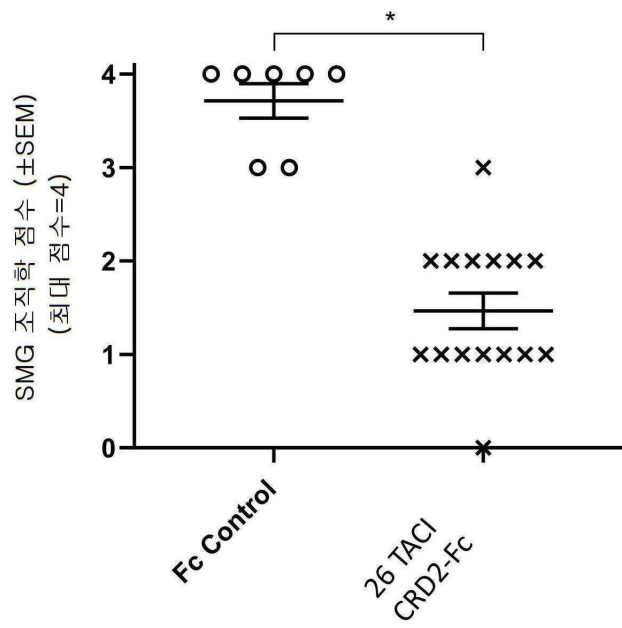
도면 6g



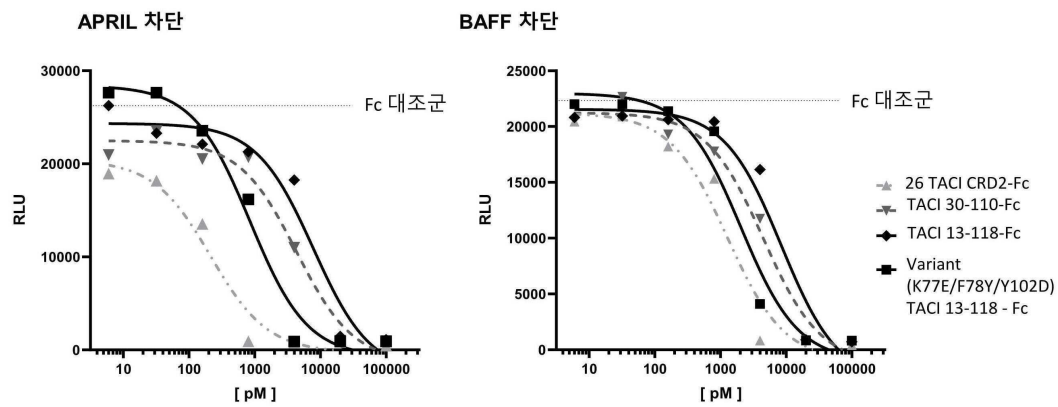
도면 6h



도면6i

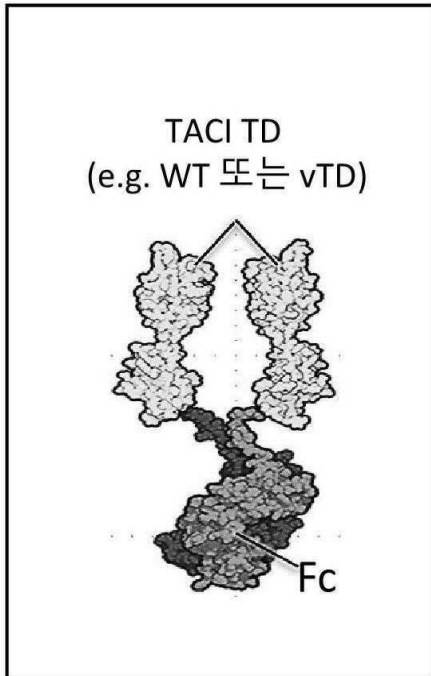


도면7



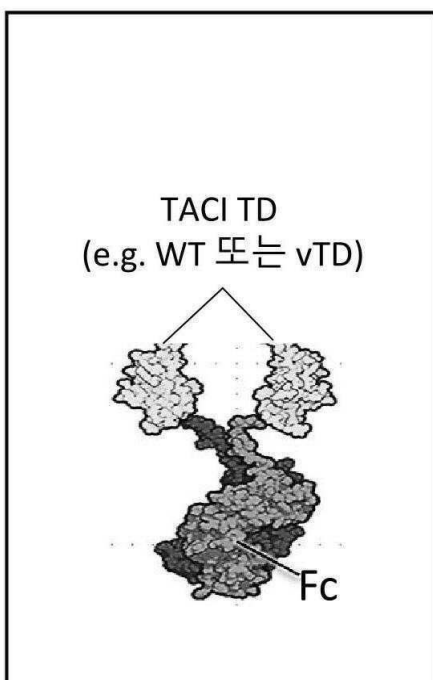
도면8a

가용성 TACI-Fc



도면8b

가용성 TACI-Fc

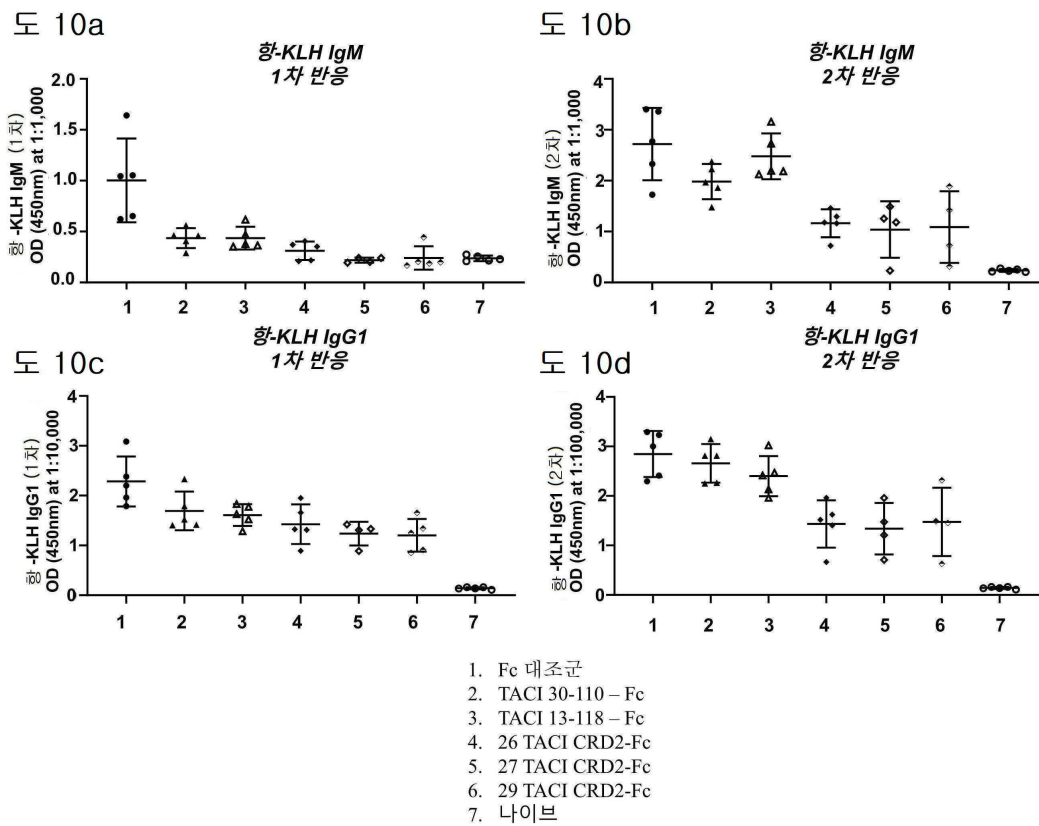


도면9

TACI 122	MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICNHQSQR	60
TACI 13	-----	0
TACI 122	TCAAFCRSLSCRKEEQGKFYDHLRLDCISCASICGQHPKQCAIFYCENKLRSFVNLPPELRR	120
TACI 13	-----SLSCRKEEQGKFYDHLRLDCISCASICGQHPKQCAIFYCENKLRS-----	43

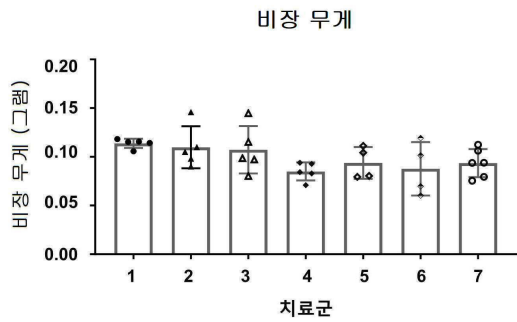
TACI 122	QRSGEVENNSDNGSGRYQGLEGHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYST	166
TACI 13	-----	43

도면10

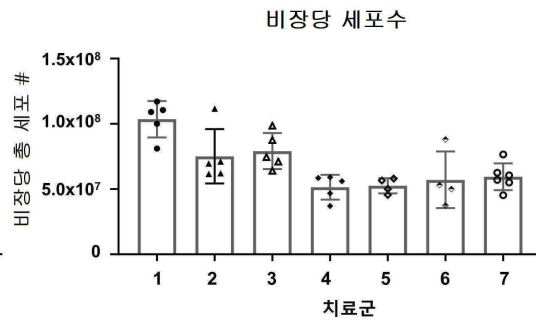


도면11

도 11a

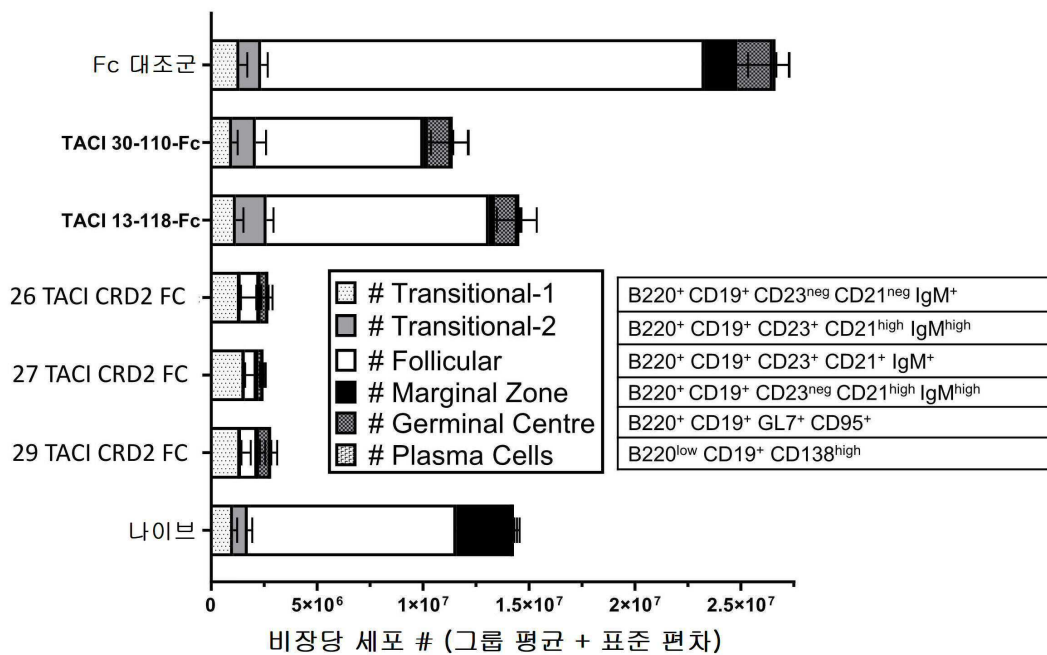


도 11b

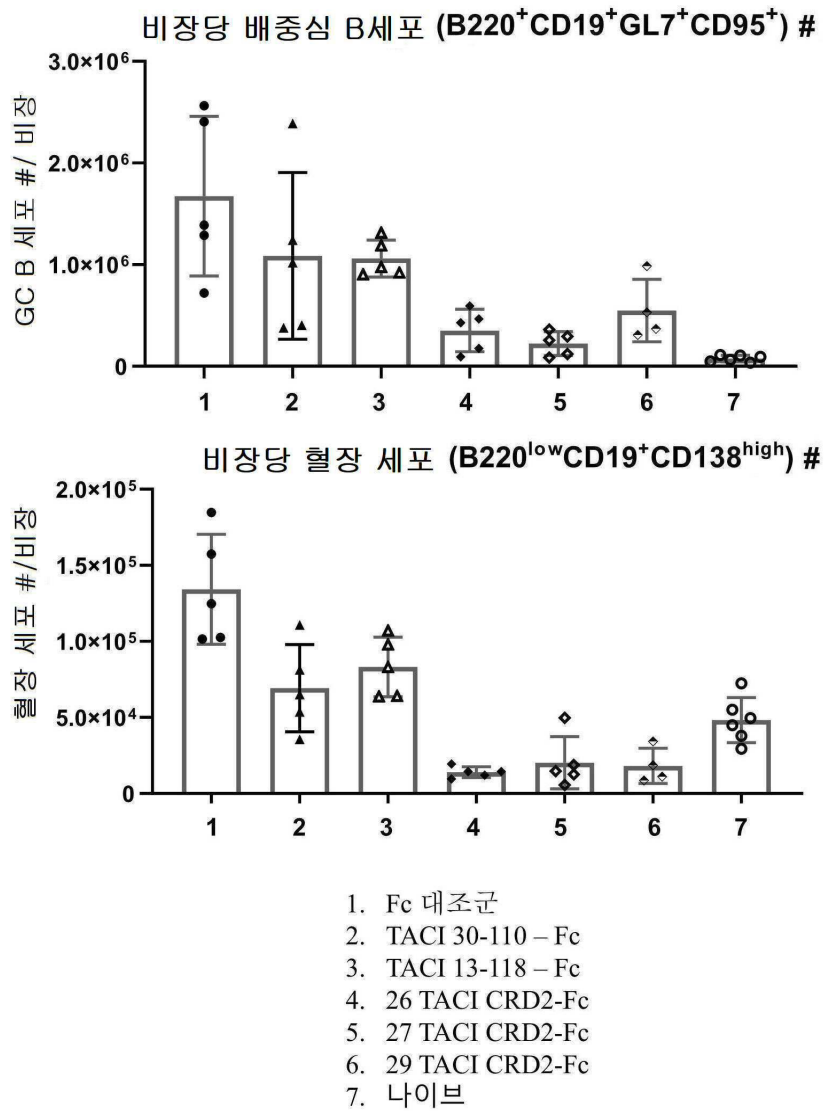


1. Fc 대조군
2. TACI 30-110 – Fc
3. TACI 13-118 – Fc
4. 26 TACI CRD2-Fc
5. 27 TACI CRD2-Fc
6. 29 TACI CRD2-Fc
7. 나이브

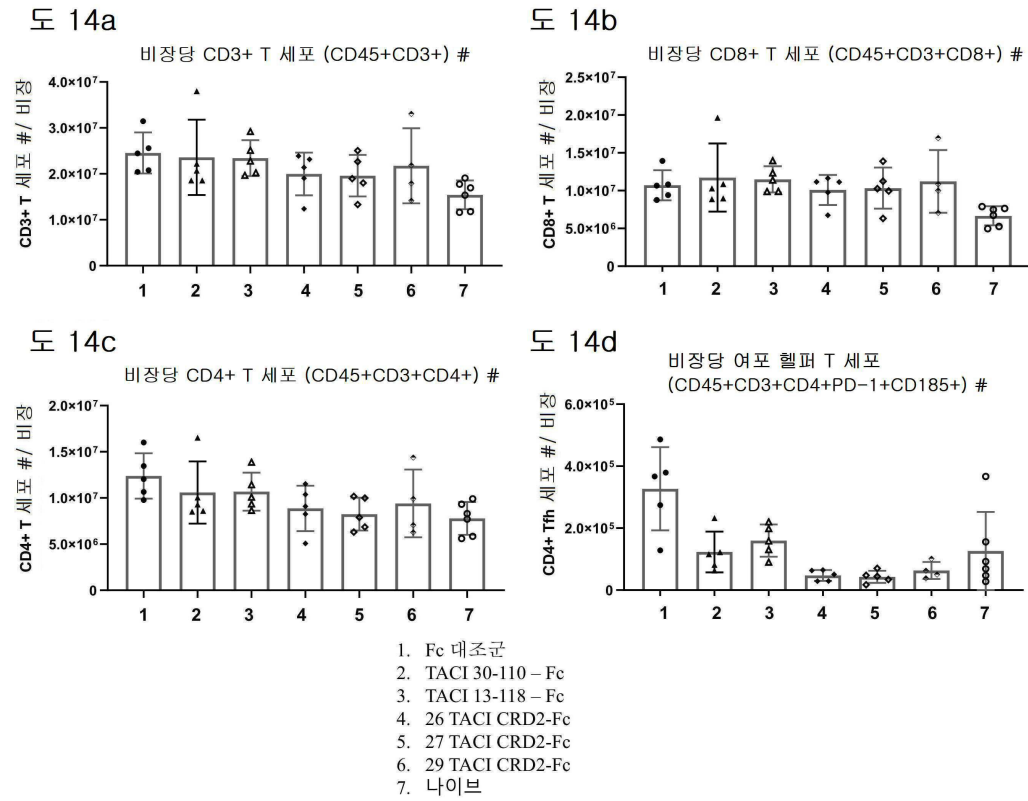
도면 12



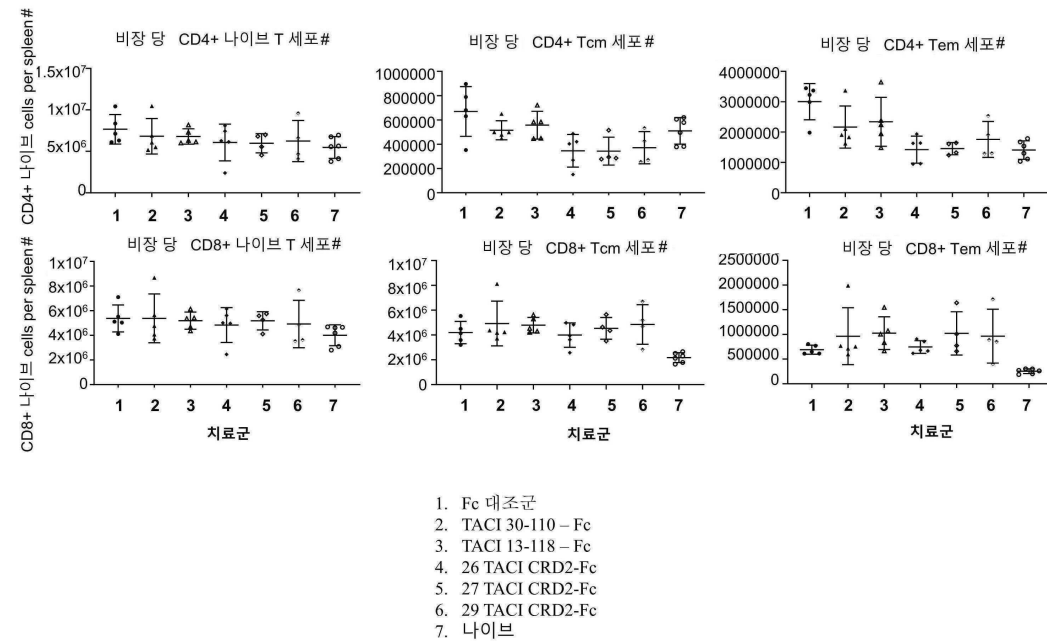
도면13



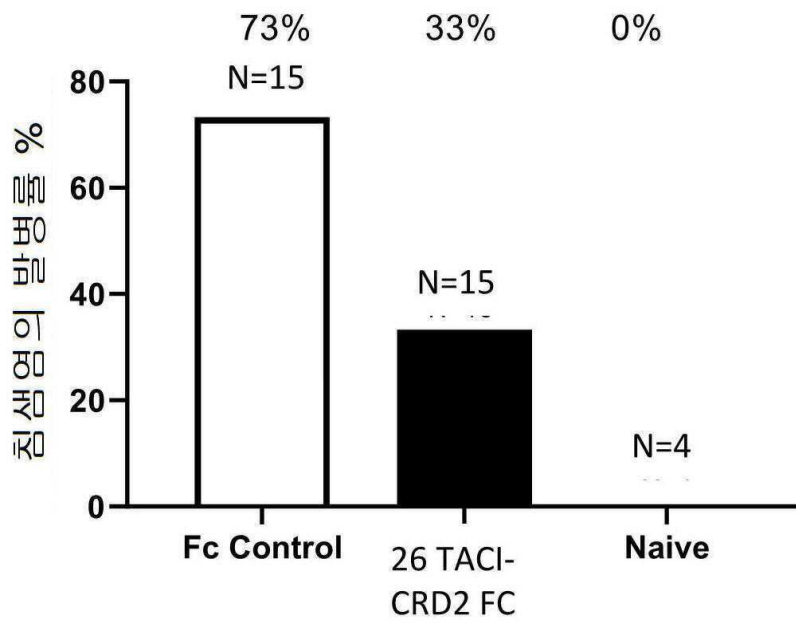
도면14



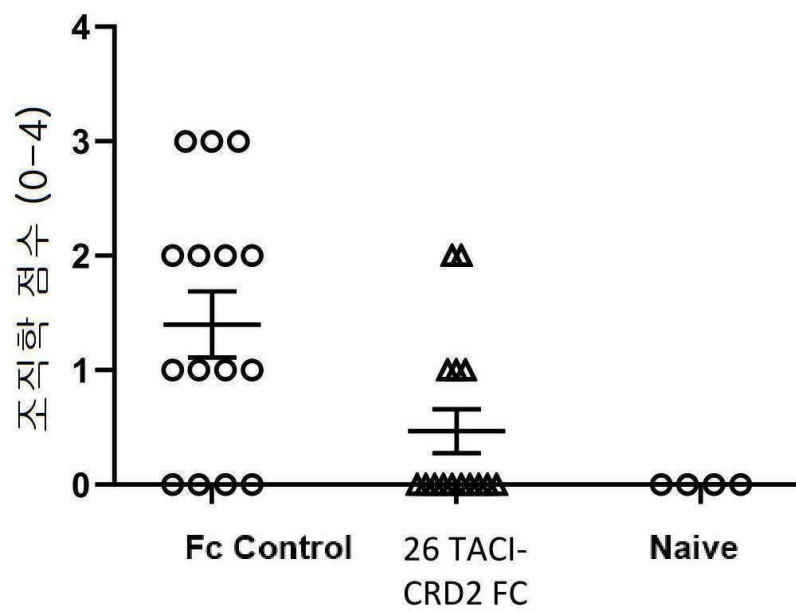
도면15



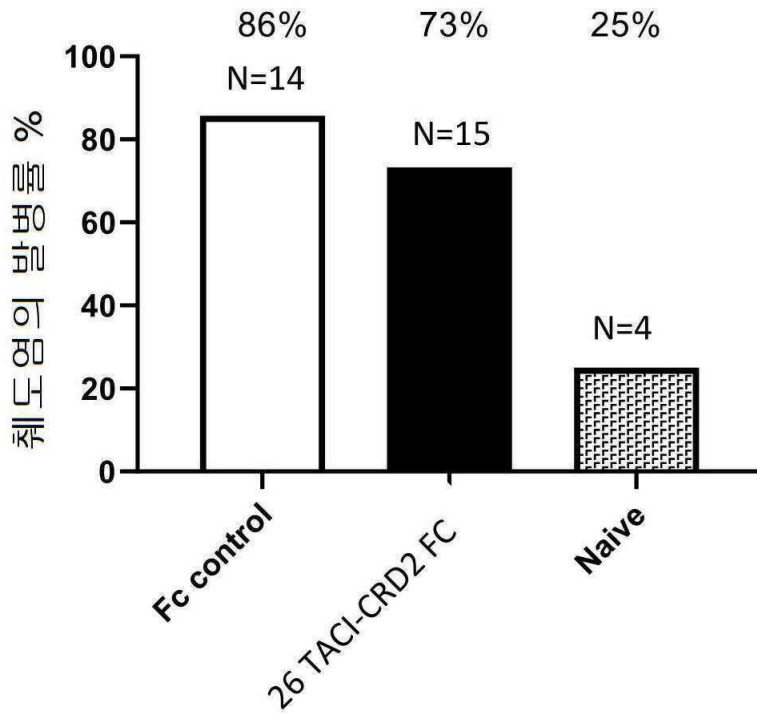
도면16a



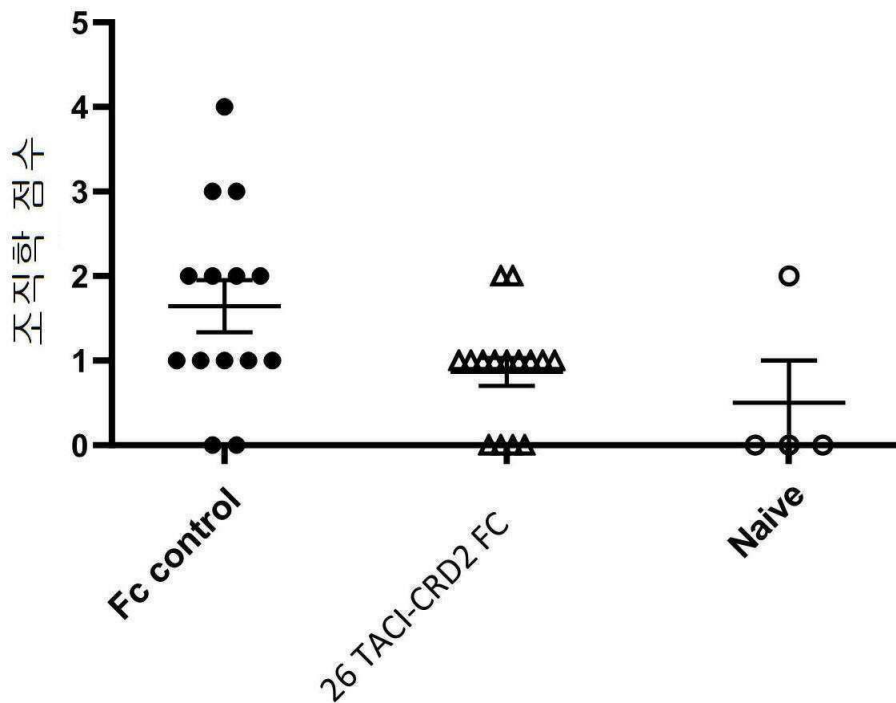
도면16b



도면17a



도면17b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.

<120> APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS
AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 761612003840

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> 63/080,643

<151> 2020-09-18

<150> 63/034,361

<151> 2020-06-03

<150> 63/022,373

<151> 2020-05-08

<160> 239

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI WT ECD

<400> 1

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
Arg Ser

<210> 2

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82P ECD

<400> 2

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 3

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 3

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Glu Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 4

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 4

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 5

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R60G, Q75E, L82P ECD

<400> 5

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Gly

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 6

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R60G, C86Y ECD

<400> 6

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Gly

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 7

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 7

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
 Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
 Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 8

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI C86Y ECD

<400> 8

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
 Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
 Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 9

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI W40R, L82P, F103Y ECD

<400> 9

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
Arg Ser

<210> 10

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI W40R, Q59R, T61P, K98T ECD

<400> 10

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Arg Arg
20 25 30
Pro Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80
Arg Ser

<210> 11

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82P, I87L ECD

<400> 11

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly			
	35	40	45
Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile			
	50	55	60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu			

65	70	75	80
Arg Ser			

<210> 12

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI G76S, P97S ECD

<400> 12

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Ser			
	35	40	45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile			
	50	55	60
Cys Gly Gln His Ser Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu			

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 13

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI WT ECD

<400> 13

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 14

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI D85V ECD

<400> 14

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Val Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 15

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI E74V ECD

<400> 15

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Val Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30
 Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40

<210> 16

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84L ECD

<400> 16

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40

<210> 17

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 17

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30

Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 18

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 18

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Phe Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Glu

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 19

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F ECD

<400> 19

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Phe Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 20

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84G ECD

<400> 20

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 21

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L83S, F103S ECD

<400> 21

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Ser Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 22

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82H ECD

<400> 22

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His His Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80
Arg Ser

<210> 23

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 23

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 24

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 24

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 25

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 25

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 26

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 26

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 27

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Q75E, R84Q ECD

<400> 27

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 28

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD

<400> 28

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Arg Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Val Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 29

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD

<400> 29

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 30

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q ECD

<400> 30

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 31

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 31

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Asn Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 32

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E ECD

<400> 32

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 33

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 33

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Val Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 34

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 34

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Arg His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 35

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 35

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Met Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 36

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI WT ECD

<400> 36

giggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 37

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82P ECD

<400> 37

giggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 38

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 38

giggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga atgtataagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 39

<211> 246

<212> DNA

<213>

> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 39

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggata cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtttaagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 40

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R60G, Q75E, L82P ECD

<400> 40

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggata cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagga aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 41

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223>

> TACI R60G, C86Y ECD

<400> 41

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggata cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctacataagc	180
tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 42

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 42

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tatgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc	180
tgtgctgcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgatt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 43

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI C86Y ECD

<400> 43

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tatgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctatataagc	180
tgtgctgcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 44

<211> 246

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI W40R, L82P, F103Y ECD

<400> 44

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tatcgggatac cgcttcttgg gacgtgtatg	60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt	120
ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc	180
tgtgctgcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt attactgtga aaataagctt	240
cgatct	246

<210> 45
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI W40R, Q59R, T61P, K98T ECD
 <400> 45
 gtggcaatgc gtcacatgcc agaggaacaa tctcgggac cgcttcttgg gacgtgtatg 60
 agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc cgaaggccat gcgcagcatt ctgcaggagt 120
 ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

 tgtgctgcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240
 cgatct 246
 <210> 46
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI L82P, I87L ECD
 <400> 46
 gtggcaatgc gtcacatgcc agaggaacaa tattgggac cgcttcttgg gacgtgtatg 60
 agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120
 ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtttaagc 180
 tgtgctgcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

 cgatct 246
 <210> 47
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI G76S, P97S ECD
 <400> 47
 gtggcaatgc gtcacatgcc agaggaacaa tattgggac cgcttcttgg gacgtgtatg 60
 agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120
 ctctcttgca ggaaagagca aagcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180
 tgtgctgcta tttgtggca acactctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct	246
<210> 48	
<211> 129	
<212> DNA	
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE	
<220><223> TACI WT ECD	
<400> 48	
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata	60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag	120
cttcgatct	129
<210> 49	
<211> 129	
<212> DNA	
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE	
<220><223> TACI D85V ECD	
<400> 49	
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agtctgtata	60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag	120
cttcgatct	129
<210> 50	
<211> 129	
<212> DNA	
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE	
<220><223> TACI E74V ECD	
<400> 50	
agtctctctt gcaggaaagt gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata	60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag	120
cttcgatct	129
<210> 51	
<211> 129	
<212> DNA	
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE	

<220><223> TACI R84L ECD

<400> 51

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgct agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 52

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 52

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgct agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttattactg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 53

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 53

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa tttttcgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaagaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 54

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F ECD

<400> 54

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa tttttcgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 55

<211> 129
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI R84G ECD
 <400> 55
 agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttggg agactgtata 60
 agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120
 cttcgatct 129

<210> 56
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI L83S, F103S ECD
 <400> 56
 gtggcaatgc gtcacatgcc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60
 agctgcaaga ccatctgtaa tcacatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120
 ctctcttgca ggaaagagca aggcaattt tacgaccatc ttctcgaga ctgtataagc 180
 tgtgcgtcta ttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt attcctgtga aaataagctt 240
 cgatct 246

<210> 57
 <211>
 > 246
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI L82H ECD
 <400> 57
 gtggcaatgc gtcacatgcc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60
 agctgcaaga ccatctgtaa tcacatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120
 ctctcttgca ggaaagagca aggcaattt tacgaccatc atttgcgaga ctgtataagc 180
 tgtgcgtcta tctgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240
 cgatct 246
 <210> 58
 <211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 58

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129

<210> 59

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 59

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 60

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 60

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129

<210> 61

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 61

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129
<210> 62
<211> 129
<212> DNA
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI Q75E, R84Q ECD
<400> 62
agtctctctt gcaggaaaga ggaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129
<210> 63
<211> 129
<212> DNA
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD
<400> 63
agtctctctt gcaggaaaga gcgaggcaaa ttttacgacc atcttttggg agactgtata 60
agctgtgcgt ctgttttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129
<210> 64
<211> 129
<212> DNA
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD
<400> 64
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg atgatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129
<210> 65
<211> 129
<212> DNA
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q ECD

<400> 65

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttatgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 66

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 66

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

aactgtgcgt ctatatggg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 67

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E ECD

<400> 67

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 68

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 68

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatgtctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 69

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 69

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttgagg acgacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129

<210> 70

<211> 129

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 70

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtatg 60
agctgtgcgt caatttgagg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120
cttcgatct 129

<210> 71

<211> 232

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> IgG1 Fc

<400> 71

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

 115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> FLAG-tag

<400> 72

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 73

<211> 231

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc C220S/L234A/L235E/G237A/K447del

<400> 73

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Linker

<400> 74

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 75

<211> 232

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc C220S/L234A/L235E/G237A/E356D/M358L

<400> 75

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Linker

<400> 76

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ala

1 5

<210> 81

<211> 231

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc (E356D and M358L)

<400> 81

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230
 <210> 82
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C))
 <400> 82
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 83

<211> 232

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc with C220S/L234A/L235E/G237A

<400> 83

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 84

<211> 20

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 85

<211> 323

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc (G4S)₂ TACI (516)

<400> 85

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240
Ser Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu

245 250 255
Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln

260 265 270
Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln

275 280 285
Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser

290 295 300
Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys

305 310 315 320
Leu Arg Ser

<210> 86

<211> 294

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc (G4S)4 TACI (541)

<400> 86

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser Cys Arg

245 250 255
Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser
260 265 270
Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp Phe Cys
275 280 285
Glu Asn Lys Leu Arg Ser
290

<210> 87

<211> 30

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 87

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15
Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 88

<211> 293

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> FULL LENGTH TACI

<400> 88

Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp
1 5 10 15
Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg
20 25 30

Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met
35 40 45
Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala
50 55 60

Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp
 65 70 75 80
 His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His
 85 90 95

Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val
 100 105 110
 Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn
 115 120 125
 Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser
 130 135 140
 Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val
 145 150 155 160

Ala Leu Val Tyr Ser Thr Leu Gly Leu Cys Leu Cys Ala Val Leu Cys
 165 170 175
 Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro
 180 185 190
 Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser
 195 200 205
 Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro
 225 230 235 240
 Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala
 245 250 255
 Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro
 260 265 270
 His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu
 275 280 285

Gly Gly Pro Gly Ala
 290

<210> 89

<211> 230

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Fc K S139C, D141E, L143M, T151W

<400> 89

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 225 230
 <210> 90
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE

 <220><223> Fc H Y134C, D141E, L143M, T151S, L153A
 <400> 90
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val

180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro

225 230

<210> 91

<211> 25

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> LINKER

<400> 91

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 92

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82P ECD

<400> 92

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 93

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 93

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Glu Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Thr Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 94

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 94

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Thr Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 95

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 95

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 96

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI C86Y ECD

<400> 96

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 97

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82P, I87L ECD

<400> 97

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 98

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI G76S, P97S ECD

<400> 98

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Ser Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Ser Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 99

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L83S, F103S ECD

<400> 99

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Ser

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Ser Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 100

<211> 43

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI L82H ECD

<400> 100

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His His Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 101

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI D85V ECD

<400> 101

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Val Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 102

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI E74V ECD

<400> 102

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Val Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 103

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84L ECD

<400> 103

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 104

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 104

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 105

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 105

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Phe Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Glu Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 106

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Y79F ECD

<400> 106

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
 Lys Phe Phe Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 107

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84G ECD

<400> 107

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
 Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
 Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 108

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI A101D ECD

<400> 108

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
Arg Ser

<210> 109

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 109

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

 35 40 45
Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80
Arg Ser

<210> 110

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 110

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly			
	35	40	45
Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile			
	50	55	60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu			

65	70	75	80
Arg Ser			

<210> 111

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 111

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly			
	35	40	45
Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile			
	50	55	60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu			
65	70	75	80

Arg Ser

<210> 112

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Q75E, R84Q ECD

<400> 112

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly			
	35	40	45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile			
	50	55	60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu			

65	70	75	80
Arg Ser			

<210> 113

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD

<400> 113

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1	5	10	15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg			
	20	25	30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Arg Gly			
	35	40	45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Val
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 114

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD

<400> 114

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
 Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
 20 25 30
 Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
 35 40 45
 Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
 50 55 60
 Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
 Arg Ser

<210> 115

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q ECD

<400> 115

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
Arg Ser

<210> 116

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 116

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45
Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Asn Cys Ala Ser Ile

50 55 60
Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80
Arg Ser

<210> 117

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E ECD

<400> 117

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 118

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 118

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Val Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 119

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 119

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Arg His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 120

<211> 82

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 120

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Met Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65	70	75	80
Arg Ser			
<210>	121		
<211>	660		
<212>	PRT		
<213>	ARTIFICIAL SEQUENCE		
<220><223>	CTLA4 113 GSG4S Fc K/ BCMA 357 GSG4S Fc H		
<400>	121		
Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Phe Ala Ser Ser His			
1	5	10	15
Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Trp Lys Ala Thr			
	20	25	30
Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu			
	35	40	45
Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Thr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp			
50	55	60	
Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val			
	85	90	95
Glu Gln Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr			
	100	105	110
Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Gly Ser			
	115	120	125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys			
130	135	140	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu			
145	150	155	160
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	165	170	175
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			

180 185 190
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 195 200 205
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 210 215 220
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

 225 230 235 240
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 245 250 255
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
 260 265 270
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
 275 280 285
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

 290 295 300
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 305 310 315 320
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 325 330 335
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 340 345 350
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Leu Gln Met Ala

 355 360 365
 Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu Tyr Ala Cys
 370 375 380
 Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys
 385 390 395 400
 Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly Thr Asn
 405 410 415
 Ala Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Pro

 420 425 430

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 435 440 445
 Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 450 455 460
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 465 470 475 480
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 485 490 495
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 500 505 510
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 515 520 525
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 530 535 540
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 545 550 555 560
 Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 565 570 575
 Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 580 585 590
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 595 600 605
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
 610 615 620
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 625 630 635 640
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 645 650 655
 Ser Leu Ser Pro
 660

<210> 122

<211> 166

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI ECD (1-166)

<400> 122

Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp

1 5 10 15
Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg

20 25 30
Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met

35 40 45
Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala

50 55 60
Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp

65 70 75 80
His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His

85 90 95
Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val

100 105 110
Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn

115 120 125
Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser

130 135 140
Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val

145 150 155 160
Ala Leu Val Tyr Ser Thr

165

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> 1xEAAAK

<400> 123

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> 2xEAAAK

<400> 124

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> 3xEAAAK

<400> 125

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> 4xEAAAK

<400> 126

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys

20

<210> 127

<211> 25

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> 5xEAAAK

<400> 127

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

20 25

<210> 128

<211> 232

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> knob Fc

<400> 128

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 129

<211> 232

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> hole Fc

<400> 129

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 130

<211> 81

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> atacicept (TACI portion, 30-110)

<400> 130

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly

1 5 10 15

Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr

20 25 30

Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys

35 40 45

Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys

50 55 60

Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg

65 70 75 80

Ser

<210> 131

<211> 106

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> telitacicept (TACI portion, 13-118)

<400> 131

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly

1	5	10	15
Val	Ala	Met	Arg
Ser	Cys	Pro	Glu
Glu	Gln	Tyr	Trp
Asp	Pro	Leu	Leu
20	25	30	
Gly	Thr	Cys	Met
Ser	Cys	Lys	Thr
Ile	Cys	Asn	His
Gln	Ser	Gln	Arg
35	40	45	
Thr	Cys	Ala	Ala
Phe	Cys	Arg	Ser
Leu	Ser	Cys	Arg
Lys	Glu	Gln	Gly
50	55	60	
Lys	Phe	Tyr	Asp
His	Leu	Leu	Arg
Asp	Cys	Ile	Ser
Cys	Ala	Ser	Ile

65	70	75	80
Cys	Gly	Gln	His
Pro	Lys	Gln	Cys
Ala	Tyr	Phe	Cys
Glu	Asn	Lys	Leu
85	90	95	
Arg	Ser	Pro	Val
Asn	Leu	Pro	Pro
Glu	Leu		
100	105		

<210> 132

<211> 313

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> atacicept

<400> 132

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly

1	5	10	15
Thr	Cys	Met	Ser
Cys	Lys	Thr	Ile
Cys	Asn	His	Gln
Ser	Gln	Arg	Thr
20	25	30	
Cys	Ala	Ala	Phe
Cys	Arg	Ser	Leu
Ser	Cys	Arg	Lys
Glu	Gln	Gly	Lys
35	40	45	
Phe	Tyr	Asp	His
Leu	Leu	Arg	Asp
Cys	Ile	Ser	Cys
Ala	Ser	Ile	Cys

50					55					60									
Gly	Gln	His	Pro	Lys	Gln	Cys	Ala	Tyr	Phe	Cys	Glu	Asn	Lys	Leu	Arg				
65					70					75					80				
Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro				
85					90					95									
Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys				
100					105					110									
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val				
115					120					125									
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr				
130					135					140									
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu				
145					150					155					160				
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His				
165					170					175									
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys				
180					185					190									
Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln				
195					200					205									
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu				
210					215					220									
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro				
225					230					235					240				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn				
245					250					255									
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu				
260					265					270									
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val				
275					280					285									
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln				
290					295					300									

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

305 310

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> linker

<400> 133

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 134

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc with C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

<400> 134

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 135

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C),
 L232del (K447del))

<400> 135

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230

<210> 136

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc with C220S/L234A/L235E/G237A/K447del

<400> 136

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50

55

60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65

70

75

80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85

90

95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100

105

110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115

120

125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130

135

140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145

150

155

160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165

170

175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180

185

190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195

200

205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210

215

220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225

230

<210> 137

<211> 230

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc with C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del

<400> 137

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
 Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 35 40 45
 Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 65 70 75 80
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 85 90 95
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230
 <210> 138
 <211> 235
 <212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG2 Fc

<400> 138

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
20 25 30

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
35 40 45

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
50 55 60

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
65 70 75 80

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
85 90 95

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
100 105 110

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
115 120 125

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
130 135 140

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
165 170 175

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
180 185 190

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
195 200 205

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
210 215 220

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230 235

<210> 139

<211> 229

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG4 Fc

<400> 139

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225
<210> 140
<211> 229
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> IgG4 Fc S228P
<400> 140
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 141

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc K chain

<400> 141

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 142

<211> 231

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc D chain

<400> 142

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
 Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 225 230

<210> 143

<211> 237

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Green Fluorescent protein

<400> 143

Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu
 1 5 10 15

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
 20 25 30
 Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
 35 40 45
 Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ser

50 55 60
 Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
 65 70 75 80

 Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
 85 90 95
 Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
 100 105 110
 Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
 115 120 125
 Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
 130 135 140

 Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
 145 150 155 160
 Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
 165 170 175
 Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
 180 185 190
 Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
 195 200 205

 Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
 210 215 220
 Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 225 230 235
 <210> 144
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> eGFP
 <400> 144
 Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu
 1 5 10 15

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly

20 25 30

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr

35 40 45

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr

50 55 60

Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His

65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr

85 90 95

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys

100 105 110

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp

115 120 125

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr

130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile

145 150 155 160

Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln

165 170 175

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val

180 185 190

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys

195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr

210 215 220

Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

225 230 235

<210> 145

<211> 239

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> eGFP

<400> 145

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu

1 5 10 15

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly

20 25 30

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile

35 40 45

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr

50 55 60

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys

65 70 75 80

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu

85 90 95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu

100 105 110

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly

115 120 125

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr

130 135 140

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn

145 150 155 160

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser

165 170 175

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly

180 185 190

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu

195 200 205

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe

210 215 220

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

225 230 235

<210> 146

<211> 45

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Moiety: COMP

<400> 146

Asp Leu Gly Pro Gln Met Leu Arg Glu Leu Gln Glu Thr Asn Ala Ala

1 5 10 15

Leu Gln Asp Val Arg Glu Leu Leu Arg Gln Gln Val Arg Glu Ile Thr

20 25 30

Phe Leu Lys Asn Thr Val Met Glu Cys Asp Ala Cys Gly

35 40 45

<210> 147

<211> 33

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Moiety: VASP

<400> 147

Asp Leu Gln Arg Val Lys Gln Glu Leu Leu Glu Glu Val Lys Lys Glu

1 5 10 15

Leu Gln Lys Val Lys Glu Glu Ile Ile Glu Ala Phe Val Gln Glu Leu

20 25 30

Arg

<210> 148

<211> 40

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Moiety: ZZ12.6

<400> 148

Asp Val Gln Ala Ile Ser Ser Thr Ile Gln Asp Leu Gln Asp Gln Val

1 5 10 15
Asp Ser Leu Ala Glu Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Gly Leu Asp Leu
20 25 30

Leu Thr Arg Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 149

<211> 18

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> HSA signal peptide

<400> 149

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15
Tyr Ser

<210> 150

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Ig kappa light chain

<400> 150

Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gly Ile Phe Gly Phe Leu Leu Val Leu

1 5 10 15
Phe Pro Gly Tyr Arg Ser
20

<210> 151

<211> 19

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> human azurocidin preprotein signal sequence

<400> 151

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 152

<211> 19

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 152

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 153

<211> 19

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 153

Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 154

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 155

<211> 19
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> IgG heavy chain signal peptide
 <400> 155
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser

<210> 156
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> IgG heavy chain signal peptide
 <400> 156
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Ser

<210> 157
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> IgG heavy chain signal peptide
 <400> 157
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys

<210> 158
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 158

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Phe Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 159

<211> 26

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG heavy chain signal peptide

<400> 159

Met Asp Leu Leu His Lys Asn Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu

1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser

20 25

<210> 160

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG Kappa light chain signal sequence

<400> 160

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys

20

<210> 161

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> IgG Kappa light chain signal sequence

<400> 161

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala

20

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223

> Gaussia luciferase

<400> 162

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu

1 5 10 15

Ala

<210> 163

<211> 18

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human albumin

<400> 163

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 164

<211> 18

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human chymotrypsinogen

<400> 164

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human interleukin-2

<400> 165

Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu Val

1 5 10

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213>

> homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Human trypsinogen-2

<400> 166

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10 15

<210> 167

<211> 281

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI Fc

<400> 167

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 168

<211> 281

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI Fc

<400> 168

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

275 280

<210> 169

<211> 281

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI Fc

<400> 169

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 170
<211> 281
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> TACI Fc
<400> 170
Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15
Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30
Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 171
<211> 281
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220><223> TACI Fc

<400> 171

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 172

<211> 281

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI Fc

<400> 172

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 173

<211> 227

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc

<400> 173

Asp Lys Pro His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65					70				75				80			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
				85				90				95				
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
				100				105				110				
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
				115				120				125				
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
130				135				140								
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
145				150				155				160				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Ala	Thr	Pro	Pro	
				165				170				175				
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
				180				185				190				
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
195				200				205								
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
210				215				220								
Pro Gly Lys																
225																
<210> 174																
<211> 232																
<212> PRT																
<213> artificial sequence																
<220><223> Fc																
<400> 174																
Asp	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Pro	His	Thr	Cys	Pro	Leu	Cys	Pro	Ala	
1				5				10				15				
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
				20				25				30				

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 175
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Fc variant
 <400> 175

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
 100 105 110

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 176
 <211> 232

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc variant

<400> 176

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 177
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> TACI variant
 <400> 177
 Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40
 <210> 178
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> TACI variant
 <400> 178
 Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30
 Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40
 <210> 179
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> TACI variant
 <400> 179

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40

<210> 180

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 180

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40

<210> 181

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 181

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
 35 40

<210> 182

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 182

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 183

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 183

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 184

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 184

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 185

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 185

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 186

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 186

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 187

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 187

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 188

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 188

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 189

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 189

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 190

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 190

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1	5	10	15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln			
20	25	30	
Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser			
35	40		

<210> 191

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 191

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1	5	10	15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln			
20	25	30	
Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser			
35	40		

<210> 192

<211> 43

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI variant

<400> 192

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1	5	10	15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln			
20	25	30	
Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser			
35	40		

<210> 193

<211> 227

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Fc variant

<400> 193

Asp Lys Pro His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Ala Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210	215	220
Pro Gly Lys		
225		
<210>	194	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	artificial sequence	
<220><223>	linker	
<400>	194	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1	5	10
<210>	195	
<211>	65	
<212>	PRT	
<213>	artificial sequence	
<220><223>	linker	
<400>	195	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
1	5	10
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	20	25
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
	35	40
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
	50	55
Ser		60
65		
<210>	196	
<211>	577	
<212>	PRT	
<213>	artificial sequence	
<220><223>	TACI FC	
<400>	196	

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

50 55 60

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

65 70 75 80

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

85 90 95

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

100 105 110

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

115 120 125

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

130 135 140

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

145 150 155 160

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

165 170 175

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

180 185 190

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

195 200 205

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

210 215 220

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

225 230 235 240

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

245 250 255
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

260 265 270
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly

275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

325 330 335
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp

340 345 350
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala

355 360 365
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

370 375 380
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

385 390 395 400
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

405 410 415
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

420 425 430
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

435 440 445
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

450 455 460
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

465 470 475 480
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575
Gly

<210> 197

<211> 281

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TACI FC

<400> 197

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30
Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

275 280

<210> 198

<211> 344

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 198

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30
 Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
 50 55 60
 Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg
 65 70 75 80

 Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys
 85 90 95
 Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 115 120 125
 Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 130 135 140

 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 145 150 155 160
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 165 170 175
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 180 185 190
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 195 200 205

 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 210 215 220
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 225 230 235 240
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 245 250 255
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
305 310 315 320
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340

<210> 199

<211> 577

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 199

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30
Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
50 55 60
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
65 70 75 80
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
85 90 95
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
100 105 110

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
115 120 125

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
130 135 140

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
145 150 155 160

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
165 170 175

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
180 185 190

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
195 200 205

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
210 215 220

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
225 230 235 240

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
245 250 255

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
260 265 270

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

370 375 380
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 385 390 395 400
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 405 410 415
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 420 425 430

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 435 440 445
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 450 455 460
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 465 470 475 480
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 485 490 495

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 500 505 510
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 515 520 525
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 530 535 540
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 545 550 555 560

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 565 570 575
 Gly

<210> 200

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 200

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280
 <210> 201
 <211> 344
 <212> PRT

 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI FC
 <400> 201
 Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
 Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser
290 295 300
Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys
305 310 315 320
Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp
325 330 335
Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
340
<210> 202
<211> 344
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI FC
<400> 202
Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser

290 295 300
Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys

305 310 315 320
Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr

325 330 335
Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

340

<210> 203

<211> 616

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 203

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro

85 90 95

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

100 105 110

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

325 330 335
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

340 345 350
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

355 360 365
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380
Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
385 390 395 400
Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
405 410 415
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
420 425 430
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

435 440 445
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
450 455 460
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
465 470 475 480
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
485 490 495
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

500 505 510
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
515 520 525
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
530 535 540
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
545 550 555 560
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

565 570 575
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
580 585 590
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

610

615

<210> 204

<211> 313

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 204

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly

1

5

10

15

Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr

20

25

30

Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys

35

40

45

Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys

50

55

60

Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg

65

70

75

80

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

85

90

95

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

100

105

110

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

115

120

125

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

130

135

140

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

145

150

155

160

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

165

170

175

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

180

185

190

Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

195 200 205
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
210 215 220
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
225 230 235 240
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
245 250 255
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

260 265 270
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
275 280 285
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
290 295 300
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
305 310
<210> 205
<211> 640
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI FC
<400> 205

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly
1 5 10 15
Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
20 25 30
Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
35 40 45
Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
50 55 60

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

65						70						75						80			
Cys	Gly	Gln	His	Pro	Lys	Gln	Cys	Ala	Tyr	Phe	Cys	Glu	Asn	Lys	Leu						
					85					90					95						
Arg	Ser	Pro	Val	Asn	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly						
					100					105					110						
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr						
					115					120					125						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe						
					130					135					140						
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro						
					145					150					155					160	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val						
					165					170					175						
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr						
					180					185					190						
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val						
					195					200					205						
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys						
					210					215					220						
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser						
					225					230					235					240	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro						
					245					250					255						
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val						
					260					265					270						
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly						
					275					280					285						
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp						
					290					295					300						
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp						
					305					310					315					320	

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 325 330 335
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
 340 345 350
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 355 360 365
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 405 410 415
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro
 420 425 430
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 435 440 445

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 450 455 460
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 465 470 475 480
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 485 490 495
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 500 505 510

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 515 520 525
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 530 535 540
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 545 550 555 560
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

565

570

575

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

580

585

590

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

595

600

605

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

610

615

620

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

625

630

635

640

<210> 206

<211> 333

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 206

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly

1

5

10

15

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

20

25

30

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg

35

40

45

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

50

55

60

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

65

70

75

80

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

85

90

95

Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu Asp Lys Thr His Thr Cys

100

105

110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu

115

120

125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 130 135 140
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 145 150 155 160
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 165 170 175
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 180 185 190
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 195 200 205
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 210 215 220
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 245 250 255
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 260 265 270
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 275 280 285
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 290 295 300
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 305 310 315 320
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 207
 <211> 1731
 <212> DNA
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI FC
 <400> 207

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60
 agctgtgcgt ctattttggtg acaacacacct aaacaatgtg cttattttctg tgaaaataag 120
 ctctgatctg gatccggtgg tggcgggtca gggggagggtg gaagcgagcc caagtcctca 180
 gataagactc atacttgccc cccctgtccc gcccctgagg ccgaaggcgc accgtcagtg 240

 tttttgttcc caccaaagcc taaggacaca ctgatgataa gcagaacacc tgaggtaacc 300
 tgtgttggtg tggatgtaag ccacgaagat ccggagggtta agtttaactg gtacgtggac 360
 ggtgtagaag tcataatgc taagacgaag ccgagggagg aacaatacaa ctccacgtat 420
 agagtgtct cgtcttgac cgtactccat caagactggc tcaacgggaa agagtacaag 480
 tgtaaagtct ctaacaaagc tcttctgca ccgattgaga aaaccatac taaagccaag 540
 ggacaaccga gagaaccaca ggtttacacg ctcccccca gtagagacga acttacaaaa 600
 aaccaggtca gtcttacctg cctcgtcaaa ggcttctacc cctctgacat cgctgttgag 660

 tgggaatcta acggccaacc tgagaacaat tacaaaaaa cccgcctgt ccttgactca 720
 gacggttctt tttttcttta cagcaagctg accgtcgaca aatcacggtg gcaacaaggc 780
 aatgtgtttt cctgttccgt gatgcacgag gcaactgcaca accactacac tcaaaaatcc 840
 ctttcccttt cccagggggg aggtggaggg agcggaggag gtggtagcgg ggggtggaggc 900
 tcagggtgtg ggggttccgg cggtagcgga agtggaggcg gtggtcttgg tggtagcgga 960
 tctggcggag gaggcagcgg cggagggtggg tctgggggtg gaggtcctgg aggcggggga 1020
 agcggtaggag gagggtcaga gcccaaaagc tccgacaaga ctacacatg ccccttgt 1080

 ccagcgctg aagctgaggg tgcgccctct gtcttcttt tccccctaa gccgaaagat 1140
 accctgatga tctcccgac tccgaagtc acatgtgttg ttgtcgacgt atctcatgaa 1200
 gatcctgagg tgaattcaa ctggtatgta gacggggtcg aagttcataa tgctaagact 1260
 aagccacgag aagagcaata caactcaacg tatcggttgg tgagcgttct gacggttctg 1320
 caccaagatt ggcttaatgg aaaagagtat aagtgaagg tgtccaaca ggctcttccg 1380
 gcacccatcg aaaagacgat ttcaaagcg aaaggccaac ctagggaacc gcaagtttac 1440
 actttgcccc cgtcaagaga cgaacttacc aagaatcaag tttccctgac gtgccttgtg 1500

 aagggttct accctagcga tatagcagtt gattgggaat ctaacggcca gcccgaaaat 1560
 aattataaga ctactccgc cgtgtcggac agtcatggtt catTTTTCT gtattcaaaa 1620
 ctactgttg acaaatctag atggcagcag ggtaatgtgt tctctgttc agttatgcac 1680
 gaggcattgc acaatcacta tacgaaaaa agtttgtctc tctctccggg g 1731

<210> 208

<211> 843

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 208

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata	60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaataaag	120
cttcgatctg gatccgggtg aggagggtca gagcccaaaa gtcgcgaca gactcacaca	180
tgtcccccct gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcct ctgtcttctt tttccccct	240
aagccgaaag ataccctgat gatctccgc actcccgaag tcacatgtgt tgtgtcgac	300
gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacgggt cgaagtcat	360
aatgctaaga ctaagccagc agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt	420
ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac	480
aaggctcttc cggcaccat cgaaaagacg atttcaaag cgaaaggcca acctaggga	540
ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg	600
acgtgccttg tgaaggcctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc	660
cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc	720
ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt	780
tcagttagc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagttgtc tctctctccg	840
ggg	843

<210> 209

<211> 1032

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 209

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata	60
agctgtgcgt ctatttggg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaataaag	120
cttcgatctg ggggtggcgg atcaggaggt ggcggttcag gcggaggagg ttctgggggt	180
gggggttctt cattgtcctg cagaaaggaa caggggaaat ttacgatca ctgtcttaga	240
gattgtataa gctgcgcgag catttgcggg caacacccta aacagtgtgc gtatttctgc	300
gagaataaac tccggtctgg atccggtgga ggagggtcag agcccaaaag ctccgacaag	360

actcacacat gcccccttg tccagcgct gaagctgagg gtgcgcctc tgtcttcctt 420

ttcccccta agccgaaaga taccctgatg atctcccga ctcccgaagt cacatgtgtt 480

gttgtcgacg tatctcatga agatcctgag gtgaaattca actggtatgt agacggggtc 540

gaagttcata atgctaagac taagccacga gaagagcaat acaactcaac gtatcgggtg 600

gtgagcgttc tgacggttct gcaccaagat tggcttaatg gaaaagagta taagtgaag 660

gtgtccaaca aggtctctcc ggcacccatc gaaaagacga tttccaaagc gaaaggccaa 720

cctagggac cgcaagtta cactttgcc cgtcaagag acgaacttac caagaatcaa 780

gtttccctga cgtgccttgt gaagggttc taccctagcg atatagcagt tgagtgggaa 840

tctaacggcc agccgaaaa taattataag actactccgc ccgtgctgga cagtgatggt 900

tcatttttcc tgtattcaaa actcactgtg gacaaatcta gatggcagca gggtaatgtg 960

ttctcttggt cagttatgca cgaggcattg cacaatcact atacgcaaaa aagtttgtct 1020

ctctctccgg gg 1032

<210> 210

<211> 1731

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 210

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctattttggtg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg tggcgggtca gggggagggtg gaagcgagcc caagtcctca 180

gataagactc atacttgccc cccctgtccc gcccctgagg ccgaaggcgc accgtcagtg 240

tttttgttcc caccaaagcc taaggacaca ctgatgataa gcagaacacc tgaggtaacc 300

tgtgttggtg tggatgtaag ccacgaagat ccggagggtta agtttaactg gtacgtggac 360

ggtgtagaag tcataatgc taagacgaag ccgaggagg aacaatacaa ctccacgtat 420

agagtggctc ccgtcttgac cgtactccat caagactggc tcaacgggaa agagtacaag 480

tgtaaagtct ctaacaaagc tcttcttgca ccgattgaga aaaccatc taaagccaag 540

ggacaaccga gagaaccaca ggtttacacg ctcccccca gtagagacga acttacaaaa 600

aaccaggtea gtcttacctg cctcgtcaaa ggcttctacc cctctgacat cgctgttgag 660

tgggaatcta acggccaacc tgagaacaat taaaaacaa cccgcctgt ccttgactca 720

gacggttcct tttttctta cagcaagctg accgtcgaca aatcacggtg gcaacaaggc 780

aatgtgtttt cctgttccgt gatgcacgag gcactgcaca accactacac tcaaaaatcc 840
ctttcccttt ccccgagggg aggtggaggg agcggaggag gtggtagcgg gggtggaggc 900
tcagggtgtg ggggttccgg cggtaggcga agtggaggcg gtggctctgg tggtagcgga 960

tctggcggag gaggcagcgg cggaggtggg tctgggggtg gaggtccgg aggcggggga 1020
agcggtaggag gagggtcaga gcccaaaagc tccgacaaga ctacacatg ccccccttgt 1080
ccagcgcctg aagctgaggg tgcgccctct gtcttcttt tccccctaa gccgaaagat 1140
accctgatga tctccgcac tcccgaagtc acatgtgttg ttgtcgacgt atctcatgaa 1200
gatcctgagg tgaattcaa ctggtagta gacggggtcg aagttcataa tgctaagact 1260
aagccacgag aagagcaata caactcaacg tatcgggtgg tgagcgttct gacggttctg 1320
caccaagatt ggcttaatgg aaaagagtat aagtgaagg tgtccaaca ggctcttccg 1380

gcacccatcg aaaagacgat ttccaaagcg aaaggccaac ctagggaacc gcaagtttac 1440
actttgccc cgtaagaga cgaacttacc aagaatcaag tttccctgac gtgccttgtg 1500
aagggttct accctagcga tatagcagtt gagtgggaat ctaacggcca gcccgaaaat 1560
aattataaga ctactccgc cgtgtcggac agtcatggtt catttttct gtattcaaaa 1620
ctcactgtgg acaaatctag atggcagcag ggtaatgtgt tctctgttc agttatgcac 1680
gaggcattgc acaatcacta tacgcaaaaa agtttgtctc tctctccggg g 1731

<210> 211
<211> 843
<212> DNA
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 211

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctatttgtgg acaacacct aaacaatgtg ctgatttctg tgaataaag 120
cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180
tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcct ctgtcttct tttccccct 240
aagccgaaag atacctgat gatctccgc actccgaag tcacatgtgt tgtgtcgac 300
glatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtag tagacgggt cgaagttcat 360
aatgctaaga ctaagccag agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac 480
aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttcaaag cgaaaggcca acctaggga 540

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600
acgtgccttg tgaagggtt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660
cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720
ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780
tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840

ggg 843

<210> 212

<211> 1032

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 212

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60
agctgtgcgt ctattttggg acaacacctt aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120
cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180
tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcctt ctgtcttctt tttccccctt 240
aagccgaaag atacctgat gatctccgc actcccgaag tcacatgtgt tgtgtcgac 300

glatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagtcat 360
aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420
ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 480
aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 540
ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600
acgtgccttg tgaagggtt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660
cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780
tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840
gggggggggt gcggatcagg aggtggcgggt tcaggcggag gaggttctgg ggggtgggggt 900
tcttcattgt cctgcagaaa ggaacagggg gagtattacg atcatttct tagagattgt 960
ataagctcgc cgagcatttg cgggcaacac cctaaacagt gtgcggattt ctgcgagaat 1020
aaactccggt ct 1032

<210> 213

<211> 1032

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 213

```

agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata      60
agctgtgcgt ctatttgtgg acaacacct aaacaatgtg cttatctctg tgaataaag      120
cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca      180
tgccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgcct ctgtcttctt tttccccct      240
aagccgaaag atacctgat gatctccgc actccgaag tcacatgtgt tgtgtcgac      300
glatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagtcat      360
aatgctaaga ctaagccagc agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt      420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtcaa ggtgtccaac      480
aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctaggga      540
ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttcctg      600
acgtgccttg tgaagggtct ctacctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc      660
cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcattttt      720
ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctctgt      780
tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgc tctctctccg      840

ggggggggtg gcgatcagg aggtggcgggt tcaggcggag gaggttctgg ggggggggt      900
tcttcattgt cctgcagaaa ggaacagggg aaattttacg atcacttgct tagagattgt      960
ataagctgcg cgagcatttg cgggcaacac ctaaacagt gtgcgtatct ctgcgagaat      1020
aaactccggt ct                                     1032

```

<210> 214

<211> 1848

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 214

```

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg      60
agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt      120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc      180

```

tgtgcgtcta ttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt	240
cgatctggat ccggtgggtg cgggtcaggg ggaggtggaa gcgagcccaa gtcctcagat	300
aagactcata cttgcccccc ctgtcccgcc cctgaggccg aaggcgcacc gtcagtgttt	360
ttgttccac caaagcctaa ggacacactg atgataagca gaacacctga ggtaacctgt	420
gttgttgtgg atgtaagcca cgaagatccg gaggttaagt ttaactggta cgtggacggt	480
gtagaagtc ataattgctaa gacgaagccg agggaggaac aatacaactc cacgtataga	540
glggtctccg tcttgaccgt actccatcaa gactggctca acgggaaaga gtacaagtgt	600
aaagtctcta acaaagctct tctgcaccg attgagaaaa ccataatctaa agccaaggga	660
caaccgagag aaccacaggt ttacacgctc cccccagta gagacgaact tacaaaaaac	720
caggtcagtc ttacctgcct cgtcaaaggc ttctaccct ctgacatcgc tgttgagtgg	780
gaatctaag gccaacctga gaacaattac aaaacaaccc cgcctgtcct tgactcagac	840
ggttcctttt ttctttacag caagctgacc gtcgacaaat cacggtggca acaaggcaat	900
gtgttttctt gttccgtgat gcacgaggca ctgcacaacc actacactca aaaatccctt	960
tccctttccc cagggggagg tggaggagc ggtggagggtg gtagcggggg tggaggctca	1020
ggtgggtggg gtcccgccg tggcggaagt ggagggcgtg gctctggtgg tggcggtatct	1080
ggcggaggag gcagcgccg aggtgggtct gggggtggag gctccggagg cgggggaagc	1140
ggtggaggag ggtcagagcc caaaagctcc gacaagactc acacatgccc cccttgtcca	1200
gcgcctgaag ctgaggggtg gccctctgtc ttcttttcc ccctaagcc gaaagatacc	1260
ctgatgatct cccgactcc cgaagtcaca tgtgtgttg tcgacgtatc tcatgaagat	1320
cctgagggtga aattcaactg gtatgtagac ggggtcgaag ttcataatgc taagactaag	1380
ccacgagaag agcaatacaa ctcaacgtat cgggtggtga gcgttctgac ggttctgcac	1440
caagattggc ttaatggaaa agagtataag tgcaaggtgt ccaacaaggc tcttcggca	1500
cccatcgaaa agacgatttc caaagcgaaa ggccaaccta gggaaccgca agtttacact	1560
ttgccccgt caagagacga acttaccaag aatcaagttt ccctgacgtg ccttgtgaag	1620
ggcttctacc ctacgatat agcagttgag tgggaatcta acggccagcc cgaaaataat	1680
tataagacta ctccgccgt gctggacagt gatggttcat ttttctgta ttcaaaactc	1740
actgtggaca aatctagatg gcagcagggt aatgtgttct cttgttcagt tatgcacgag	1800
gcattgcaca atcactatac gcaaaaaagt ttgtctctct ctccgggg	1848
<210> 215	
<211> 939	
<212> DNA	

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 215

gcaatgcgct caigcccaga ggaacaatat tgggatccgc ttcttgggac gtgtatgagc	60
tgcaagacca tctgtaatca tcaatcccaa aggacatgcg cagctttctg caggagtctc	120
tcttgcagga aagagcaagg caaatTTTtac gaccatcttt tgcgagactg tataagctgt	180
gcgtctatTT gtggacaaca ccctaacaac tgtgcttatt tctgtgaaaa taagcttcga	240
tctgagccca aaagctccga caagactcac acatgcccc cttgtccagc gcctgaagct	300
gagggtgcg cctctgtctt ctttttcccc cctaagccga aagataccct gatgatctcc	360
cgcactcccg aagtcacatg tgttgttgc gacgtatctc atgaagatcc tgaggtgaaa	420
ttcaactggt atgtagacgg ggtcgaagtT cataatgcta agactaagcc acgagaagag	480
caatacaact caacgtatcg ggtgggtgagc gttctgacgg ttctgcacca agattggctt	540
aatggaaaag agtataagtg caaggtgtcc aacaaggctc ttccgagctc catcgaaaag	600
acgatttcca aagcgaaagg ccaacctagg gaaccgcaag ttacacttt gccccgtca	660
agagacgaac ttaccaagaa tcaagtttcc ctgacgtgcc ttgtgaaggg ctctaccct	720
agcgatatag cagttgagtg ggaatctaac ggccagcccc aaaataatta taagactact	780
ccgcccgTgc tggacagtga tggttcattt ttctgtatt caaaactcac tgtggacaaa	840
tctagatggc agcagggtaa tgtgttctct tgttcagtta tgcacgaggc attgcacaat	900
cactatacgc aaaaaagttt gtctctctct ccggggaag	939

<210> 216

<211> 1920

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 216

agccgtgtgg accaggagga gcgctttcca cagggcctgt ggacgggggt ggcaatgcgc	60
tcatgcccag aggaacaata ttgggatccg ctcttggga cgtgtatgag ctgcaagacc	120
atctgtaatc atcaatccca aaggacatgc gcagctttct gcaggagtct ctcttcagg	180
aaagagcaag gcaaatttta cgaccatctt ttgcgagact gtataagctg tgcgtctatt	240
tgtggacaac accctaaca atgtgcttat ttctgtgaaa ataagcttcg atctcccgtg	300
aacctgccac ccgagctggg atccggtggt ggcggtcag ggggaggtgg aagcgagccc	360
aagtcctcag ataagactca tacttgcccc cctgtcccc cccctgaggc cgaaggcgca	420

ccgtcagtggt ttttgttccc accaaagcct aaggacacac tgatgataag cagaacacct 480

gaggtaacct gtgtgttgtt ggatgtaagc cacgaagatc cggagggttaa gtttaactgg 540

tacgtggacg gtgtagaagt ccataatgct aagacgaagc cgaggggagga acaatacaac 600

tccacgtata gagtgggtctc cgtcttgacc gtactccatc aagactggct caacgggaaa 660

gagtacaagt gtaaagtctc taacaaagct cttcctgcac cgattgagaa aaccatatct 720

aaagccaagg gacaaccgag agaaccacag gtttacacgc tccccccag tagagacgaa 780

cttacaaaa accaggtcag tcttacctgc ctctgcaaag gcttctaccc ctctgacatc 840

gctgttgagt gggaatctaa cggccaacct gagaacaatt acaaaacaac cccgcctgtc 900

cttgactcag acggttcctt ttttctttac agcaagctga ccgtcgacaa atcacggtgg 960

caacaaggca atgtgttttc ctgttccgtg atgcacgagg cactgcacaa ccactacact 1020

caaaaatccc tttcccttcc cccaggggga ggtggaggga gcggtggagg tggtagcggg 1080

ggtggaggct cagggtgggg ggggtccggc ggtggcggaa gtggaggcgg tggctctggt 1140

ggtggcggat ctggcggagg aggcagcggc ggagggtgggt ctgggggtgg aggctccgga 1200

ggcgggggaa gcggtggagg agggtcagag cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc 1260

ccccctgtc cagcgcctga agctgagggt gcgccctctg tcttctttt cccccctaag 1320

ccgaaagata cctgatgat ctccgcact cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta 1380

tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac tggtagtag acgggggtcga agttcataat 1440

gctaagacta agccacgaga agagcaatac aactcaacgt atcggtgtgt gagcgttctg 1500

acggttctgc accaagattg gcttaattga aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag 1560

gctcttccgg caccatcga aaagacgatt tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg 1620

caagtttaca ctttgcccc gtcaagagac gaacttacca agaatacaagt ttcctgacg 1680

tgccttgtga agggcttcta ccctagcgt atagcagttg agtgggaatc taacggccag 1740

ccgaaaata attataagac tactccgccc gtgctggaca gtgatggttc attttctctg 1800

tattcaaaac tcaactgtga caaatctaga tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca 1860

gttatgcacg aggcattgca caatcactat acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1920

<210> 217

<211> 999

<212> DNA

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 217

agccgtgtgg accaggagga gcgctttcca cagggcctgt ggacgggggt ggcaatgcgc 60
tcatgccag aggaacaata ttgggatccg cttcttggga cgtgtatgag ctgcaagacc 120
atctgtaatc atcaatccca aaggacatgc gcagctttct gcaggagtct ctcttcagg 180
aaagagcaag gcaaatttta cgaccatctt ttgcgagact gtataagctg tgcgtctatt 240

tgtggacaac accctaaaca atgtgcttat ttctgtgaaa ataagcttcg atctcccgtg 300
aacctgccac ccgagctgga caagactcac acatgcccc cttgtccagc gcctgaagct 360
gagggtgcgc cctctgtctt ccttttcccc cctaagccga aagataccct gatgatctcc 420
cgactcccc aagtcacatg tgttgtgtc gacgtatctc atgaagatcc tgaggtgaaa 480
ttcaactggt atgtagacgg ggtcgaagtt cataatgcta agactaagcc acgagaagag 540
caatacaact caacgtatcg ggtggtgagc gttctgacgg ttctgcacca agattggctt 600
aatggaaaag agtataagtg caaggtgtcc aacaaggctc ttccgagctc catcgaaaag 660

acgatttcca aagcgaaagg ccaacctagg gaaccgcaag ttacacttt gccccgtca 720
agagacgaac ttaccaagaa tcaagtttcc ctgacgtgcc ttgtgaaggg cttctaccct 780
agcgatatag cagttgagtg ggaatctaac ggccagcccg aaaataatta taagactact 840
ccgcccgtgc tggacagtga tggttcattt ttctgtatt caaaactcac tgtggacaaa 900
tctagatggc agcagggtaa tgtgttctct tgttcagtta tgcacgaggc attgcacaat 960
cactatacgc aaaaaagttt gtctctctct cgggggaag 999

<210> 218

<211> 522

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> FC VARIANT

<400> 218

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 260 265 270
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 290 295 300
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

305						310						315						320	
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr				
					325					330					335				
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn				
					340					345					350				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg				
					355					360					365				
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val				
					370					375					380				
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser				
385					390					395					400				
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys				
					405					410					415				
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp				
					420					425					430				
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe				
					435					440					445				
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu				
450					455					460									
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe				
465					470					475					480				
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly				
					485					490					495				
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr				
					500					505					510				
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly										
515					520														
<210>	219																		
<211>	222																		
<212>	PRT																		
<213>	ARTIFICIAL SEQUENCE																		

<220><223> FC VARIANT

<400> 219

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn

145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 220

<211> 228

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> FC VARIANT

<400> 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220
 Leu Ser Leu Gly
 225
 <210> 221
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> FC VARIANT
 <400> 221
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
 1 5 10 15

 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Pro Gly

225

<210> 222

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI VARIANT

<400> 222

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

275 280

<210> 223

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI VARIANT

<400> 223

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 224
<211> 281
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 224

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 225

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 225

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 226

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 226

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65				70				75				80							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
				85				90				95							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
				100				105				110							
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
				115				120				125							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
				130				135				140							
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
				145				150				155				160			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
				165				170				175							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu				
				180				185				190							
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
				195				200				205							
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
				210				215				220							
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
				225				230				235				240			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
				245				250				255							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
				260				265				270							
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly											
				275				280											
<210>	227																		
<211>	281																		
<212>	PRT																		
<213>	ARTIFICIAL SEQUENCE																		

<220><223> TACI FC

<400> 227

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225											230											235											240											
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn																													
															245											250											255							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr																													
															260											265											270							
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly																																				
															275											280																		
<210>	228																																											
<211>	281																																											
<212>	PRT																																											
<213>	ARTIFICIAL SEQUENCE																																											
<220><223>	TACI FC																																											
<400>	228																																											
Ser	Leu	Ser	Cys	Arg	Lys	Glu	Gln	Gly	Lys	Tyr	Tyr	Asp	His	Leu	Leu																													
1																5											10											15						
Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Ala	Ser	Ile	Cys	Gly	Gln	His	Pro	Lys	Gln																													
															20											25											30							
Cys	Ala	Tyr	Phe	Cys	Glu	Asn	Lys	Leu	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly																													
															35											40											45							
Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys																													
															50											55											60							
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro																													
65																70											75											80						
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys																													
															85											90											95							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp																													
															100											105											110							
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu																													
															115											120											125							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu																													
															130											135											140							

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 229
<211> 281
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI FC
<400> 229
Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15
Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30
Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 230
<211> 281
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 230

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 231

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 231

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 232

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 232

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65					70					75					80				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
				85				90				95							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
				100				105				110							
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
				115				120				125							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
				130				135				140							
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
				145				150				155				160			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
				165				170				175							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu				
				180				185				190							
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
				195				200				205							
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
				210				215				220							
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
				225				230				235				240			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
				245				250				255							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
				260				265				270							
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly											
				275				280											
<210>	233																		
<211>	281																		
<212>	PRT																		
<213>	ARTIFICIAL SEQUENCE																		

<220><223> TACI FC

<400> 233

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240

 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280
 <210> 234
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> ARTIFICIAL SEQUENCE
 <220><223> TACI FC
 <400> 234
 Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15

 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
 Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 235
<211> 281
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE
<220><223> TACI FC
<400> 235
Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15
Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30
Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280
<210> 236
<211> 281
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 236

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

225 230 235 240
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 237

<211> 281

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> TACI FC

<400> 237

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
 20 25 30
 Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 50 55 60
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 65 70 75 80
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 85 90 95
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 115 120 125
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 130 135 140
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 180 185 190
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 195 200 205
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 210 215 220
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 245 250 255
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 260 265 270
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 275 280

<210> 238

<211> 5

<212> PRT

<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220><223> Hinge

<400> 238

Glu Pro Lys Ser Ser

1 5

<210> 239

<211> 5

<212>

> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> hinge

<400> 239

Glu Pro Lys Ser Cys

1

5